

ep-057115

-1- (WPAT)

ACCESSION NUMBER

TITLE

DERWENT CLASSES

PATENT ASSIGNEE

INVENTORS

PRIORITY

NUMBERS

PUBLICATION DETAILS

82-66272E/32

3-Oxygenated steroid cpds. having 11-beta
substit. contg. hetero:atom - with e.g.
anti:glucocorticoid, progestomimetic and
antiandrogenic activity

B01

(ROUS) ROUSSEL-UCLAF

COSTEROUSS G, DERAEDT R, PHILIBERT D,

TEUTSCH JG, COSTEROUSS G, DERAERT R

81.01.09 81FR-000272

26 patent(s) 24 country(s)

EP--57115 A 82.08.04 * (8232) F 91p

R: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

FR2497807 A 82.07.16 (8234)

FI8200042 A 82.08.31 (8238)

JP57168000 A 82.10.16 (8247)

ZA8200031 A 82.10.08 (8301)

DK8200040 A 82.12.13 (8303)

US4386085 A 83.05.31 (8324)

PT--74263 A 83.05.25 (8326)

ES8305786 A 83.07.16 (8339)

HUT028429 T 83.12.28 (8406)

ES8401498 A 84.03.01 (8419)

US4447424 A 84.05.08 (8421)

EP--57115 B 85.03.20 (8512) E

R: AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

DE3262580 G 85.04.25 (8518)

US4519946 A 85.05.28 (8524)

CA1193246 A 85.09.10 (8541)

CA1199907 A 86.01.28 (8609)

AU8551236 A 86.04.17 (8623)

DE3273985 G 86.12.04 (8650)

US4634695 A 87.01.06 (8704)

KR8701936 B 87.10.22 (8806)

SU1447289 A 88.12.23 (8932)

JP01279897 A 89.11.10 (8951)

JP90034958 B 90.08.07 (9035)

IL--65680 A 91.07.30 + (9133)

DK-166680 B 93.06.28 (9331)

C07J-041/00

DK8200040

CITATIONS

FR2377417; FR2377418; US3190796

1.Jnl.Ref; No-SR.Pub

APPLICATION DETAILS

82EP-400025 82.01.08

89JP-066488 89.00.00

82US-386967 82.06.10

84US-614440 84.05.25

85US-693682 85.01.22

82SU-3378150 82.01.08

82JP-000638 82.01.07

82DK-000040 82.01.08

MAIN INT'L CLASS.

C07J-041/00

SECONDARY INT'L. CLASS.

A01N-045/00 A61K-031/56 C07J-001/00
C07J-021/00 C07J-043/00 C07J-051/00
C07J-053/00 C07J-063/00 C07J-071/00

ABSTRACT

EP--57115 A

Steroids of formula (I) and their acid addn. salts are new (R1 is 1-18C organic gp. contg. at least one atom of N, P or Si; the atom immediately adjacent to C11 being carbon. R2 is 1-8C hydrocarbyl. X completes a 5- or 6-membered ring which may be substd. or unsatd. A is oxo (opt. protected as ketal), (A), =NOH, =NOalk3 or CH2. Q is hydroxy, Oalk1 or OCOalk2. Alk1, alk2 and alk 3 are 1-8C alkyl or 7-15C aralkyl. B and C are together a double bond or an epoxy bridge).

Also new are the intermediates of formulae (II) and (V) (K is an oxo gp. blocked as ketal, thioketal, oxime or methyloxime).

(I) have antiglucocorticoid activity so are esp. useful for treating hypertension, atherosclerosis, osteoporosis, diabetes, obesity, depressed immunity and insomnia. Some are also antiprogestomimetics (for treating hormonal imbalances or hormone-dependent cancers, also useful as contraceptives); progestomimetics (for treating amenorrhoea, dysmenorrhoea and luteal insufficiency), or antiandrogenics (for treating hypertrophy or cancer of the prostate, hyperandrogenia, anaemia, hirsutism and acne). The pref. dose is 0.1-1g per day, orally.

(12) DEMANDE DE BREVET EUROPEEN

(21) Numéro de dépôt: 82400025.1

(71) Date de dépôt: 08.01.82

(51) Int. Cl.³ C 07 J 41/00
 C 07 J 43/00, C 07 J 51/00
 C 07 J 63/00, C 07 J 71/00
 A 61 K 31/565, A 61 K 31/57
 A 61 K 31/58

(30) Priorité: 09.01.81 FR 8106272

(43) Date de publication de la demande:
 04.08.82 Bulletin 82/31

(64) Etats contractants désignés:
 AT BE CH DE FR GB IT LI LU NL SE

(71) Demandeur: ROUSSEL-UCLAF
 38, boulevard des Invalides
 F-75007 Paris(FR)

(72) Inventeur: Testach, Jean Georges
 Résidence Lavoisier Bât. 3 Z, rue Lavoisier
 F-93800 Pantin(FR)

(72) Inventeur: Costarouas, Germain
 18, rue des Réservoirs
 F-94410 Saint Maurice(FR)

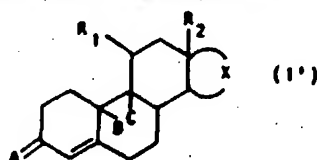
(72) Inventeur: Philibert, Daniel
 16, rue Chevalier
 F-94210 La Varenne Saint Hilaire(FR)

(72) Inventeur: Deraert, Roger
 21, Allée Jean-Baptiste Clément
 F-93230 Pavillons Sous Bois(FR)

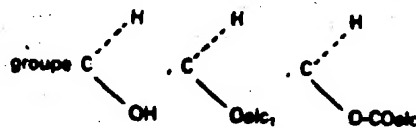
(74) Mandataire: Bourgeois, André et al.
 ROUSSEL-UCLAF 111, route de Noley Boite postale no 9
 F-93230 Romainville(FR)

(54) Nouveaux dérivés stéroïdes substitués en 11beta, précédés et intermédiaires de préparation, leur application comme médicament et les compositions les renfermant.

(57) L'invention concerne les composés (I'):



où R₁ est un radical organique (1-18c), contenant un azote, un phosphore ou un silicium, R₂ un radical hydrocarboné (1-8c), X le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et insaturé C=A un groupe oxo libre ou bloqué ou un



C=N-OH, C=N-Oalc₁ ou CH₃

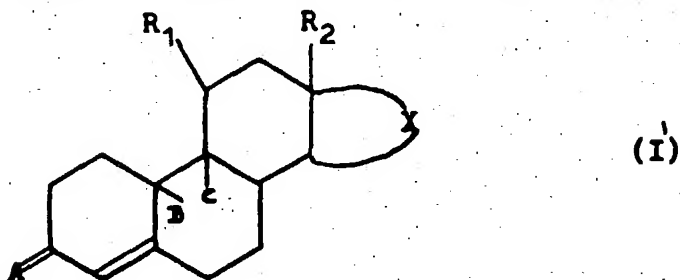
(alc₁, alc₂, alc₃ = alcoyle (1-8c) ou aralcoyle (7-15c)) et B et C forment une double liaison ou un pont époxyde.

L'invention concerne également le procédé et les intermédiaires de préparation des composés (I'), leur application comme médicaments, notamment antigluco-corticoïdes et les compositions les renfermant.

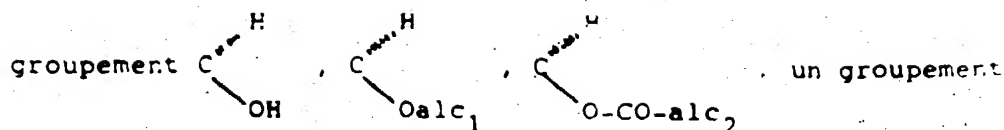
Nouveaux dérivés stéroïdes substitués en 11 β , procédé et inter-
médiaires de préparation, leur application comme médicament et
les compositions les renfermant.

La présente invention concerne de nouveaux composés 19-nor
stéroïdes ou 19-nor D-homostéroïdes substitués en position 11 β ,
leur procédé de préparation, leur application comme médicaments,
les compositions les renfermant et les nouveaux intermédiaires
5 obtenus.

L'invention a pour objet les composés de formule (I)



dans laquelle R_1 représente un radical organique renfermant
de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome
10 d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement
adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R_2 re-
présente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes
d'atome de carbone, X représente le rest d'un cycle pentagonal u
hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur
15 d'insaturation, le groupement $C = A$ en position 3 représente
un groupement exo, libre ou bloqué sous forme d'acétal, un



C=NOH , un groupement C=NO-alc_3 ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde.

R_2 représente de préférence un radical alkyle saturé, linéaire ou ramifié, renfermant de 1 à 4 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle, éthyle, n-propyle ou butyle.

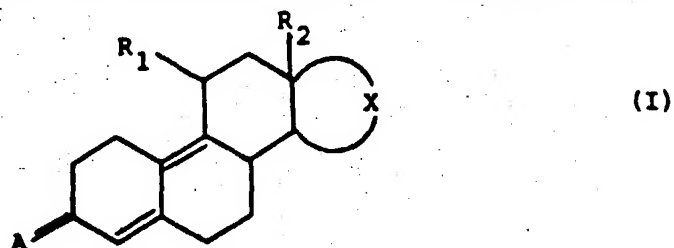
10 Lorsque alc_1 , alc_2 ou alc_3 représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle, éthyle, n-propyle ou isopropyle.

Lorsque alc_1 , alc_2 ou alc_3 représente un radical aralkyle, il s'agit de préférence du radical benzyle.

15 X représente de préférence le reste d'un cycle pentagonal éventuellement substitué.

L'invention s'étend naturellement aux sels d'addition avec les acides des composés de formule (I'), comme par exemple les sels formés avec les acides chlorhydrique, bromhydrique, nitrique, sulfurique, phosphorique, acétique, formique, propionique, benzoïque, maléique, fumarique, succinique, tartrique, citrique, oxalique, glyoxylique, aspartique, alcane sulfoniques tels que les acides méthane ou éthane sulfoniques, arylsulfoniques, tels que les acides benzène ou paratoluène sulfoniques et arylcarboxyliques.

25 L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I'), telle que définie précédemment, répondant à la formule (I) :

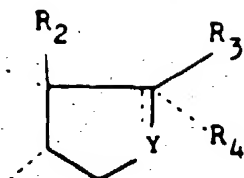


dans laquelle R_1 , R_2 , X et A sont définis comme précédemment.

30 L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I'), pour lesquels R_2 représente un radical méthyle.

L'invention a tout spécialement pour objet les compo-

sés de formule (I), pour lesquels X représentent le reste d'un
cycle de formule :



dans lequel R_2 conserve la même signification que précédemment,
le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle

d'une double liaison, Y représente un radical $\left[\begin{smallmatrix} R_5 \\ C \end{smallmatrix} \right]$ dans lequel

n représente le nombre 1 ou 2, R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8
10 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R_6 , identique ou différent de R_5 , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R_5 et peut également représenter un radical hydroxyle, R_3 et R_4 , identiques
15 ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, $Oalc_4$, $O-CO-alc_5$, alc_4 et alc_5 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radi-

20 cal $-C-CH_2OH$, soit un radical $-COCH_2OCOalc_6$, dans lequel alc_6 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $CO-CO_2H$ ou $CO-CO_2alc_7$ dans lequel alc_7 représente un radical alkyle renfer-

25 mant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical $-C=O$, soit un

radical $\begin{smallmatrix} NH \\ | \\ -C=O \end{smallmatrix} alc_8$, dans lequel alc_8 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $-C\equiv N$,

soit R_3 et R_4 forment ensemble un radical $\begin{smallmatrix} CH_3 \\ | \\ -C-OZ_1 \\ | \\ -C-Z_2 \end{smallmatrix}$ dans lequel Z_1

représent un atom d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z_2 un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

R_5 est de préférence différent de R_6 .

- 5 Lorsque R_5 ou R_6 représente un radical alkyle, il s'agit de préférence du radical méthyle ou éthyle.

Lorsque R_5 ou R_6 représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle ou allyle.

- 10 Lorsque R_5 ou R_6 représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical éthynyle ou propynyle.

Lorsque R_5 ou R_6 représente un radical aryle ou aralkyle, il s'agit de préférence du radical phényle ou benzyle.

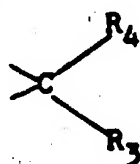
- 15 Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical $Oalc_4$ ou $OCOalc_5$, alc_4 et alc_5 représentent de préférence un radical méthyle, éthyle, n-propyle, butyle, pentyle, hexyle ou benzyle.

- 20 Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical alkényle, il s'agit de préférence du radical vinyle, isopropényle, allyle ou 2-méthylallyle.

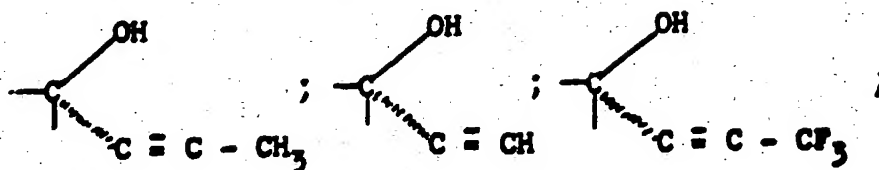
- Lorsque R_3 ou R_4 représente un radical alkynyle, il s'agit de préférence du radical $-C\equiv CH$, ou $-C\equiv C-alc_9$, alc_9 représentant de préférence un radical méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, 25 isopropényle, butyle, benzyle ou trifluorométhyle.

alc_6 , alc_7 et alc_8 représentent de préférence une des valeurs préférentielles de alc_4 ou alc_5 .

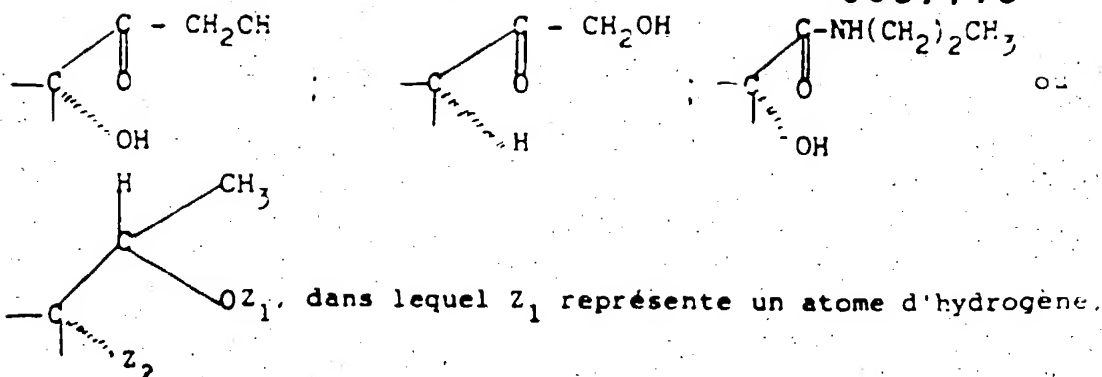
- Les composés préférés sont ceux pour lesquels les radicaux R_3 et R_4 sont différents sauf dans le cas où R_3 et 30 R_4 représentent chacun un atome d'hydrogène.

Parmi les valeurs préférées du radical , on

peut citer les radicaux :



0057115



un radical alkyle renfermant 1 à 8 atomes de carbone ou un radical acyl renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical acétyloxy ou benzoyl et Z_2 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, par exemple un radical méthyle.

L'invention a notamment pour objet les composés de formule (I') pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique, R_5 et R_6 représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1, ainsi que les composés pour lesquels $C=A$ représentent un groupement oxo.

L'invention a plus particulièrement pour objet les composés de formule (I') pour lesquels R_1 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

Parmi ces composés, on peut citer tout spécialement les composés pour lesquels R_1 représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence, les radicaux méthyle, éthyle, n -propyle, isopropyle, butyle, isobutyle, tertiairebutyle, pentyle, hexyle, cyclopropyle, cyclobutyle, cyclopentyle ou cyclohexyle.

Par hétérocycle renfermant au moins un atome d'azote, on peut citer les radicaux 3,4- ou 2-pyridyl, les radicaux thiazolyl ou piperidinyl.

On peut également citer comme composés préférés de l'invention, les composés pour lesquels R_1 représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement

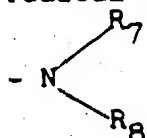
0057115

substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

Par radical hétérocyclique, on entend de préférence l'un des radicaux mentionnés ci-dessus.

Lorsque R_1 représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, substitué par un radical alkyle, il s'agit le plus souvent d'un hétérocycle substitué par un radical méthyle, éthyle ou n-propyle.

Parmi les composés préférés de l'invention, on peut citer également les composés, pour lesquels R_1 représente un radical aryle ou aralkyle portant une fonction amine



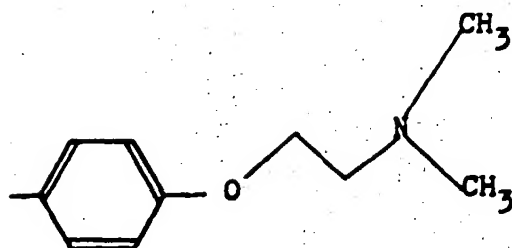
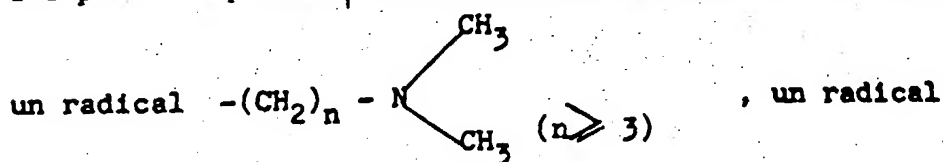
dans laquelle R_7 et R_8 représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéro-atomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

Par radical alkyle, on entend de préférence l'un des radicaux mentionnés ci-dessus.

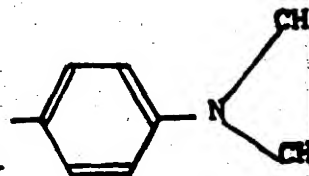
Par radical aryle ou aralkyle, on entend de préférence le radical phényle ou benzyle.

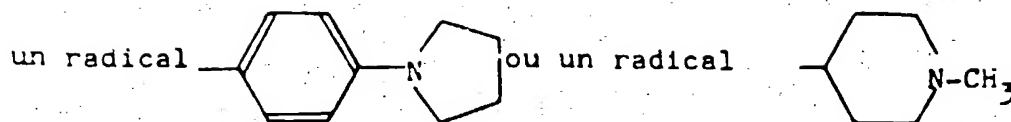
Par radical hétérocyclique, on entend de préférence l'un des radicaux hétérocycliques mentionnés ci-dessus.

L'invention a tout spécialement pour objet les composés pour lesquels R_1 représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,

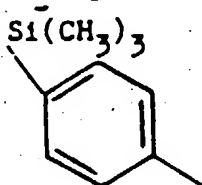


, un radical





L'invention a également en particulier pour objet les composés pour lesquels R_1 représente un radical



5 Parmi les composés de l'invention, on peut encore citer les composés dans lesquels R_1 comporte un atome d'azote oxydé, ainsi que ceux dans lesquels B et C forment ensemble un pont époxy.

10 Parmi les composés préférés de l'invention, on peut tout naturellement citer les composés dont la préparation est donnée plus loin dans la partie expérimentale et notamment les composés des exemples 1, 3, 4, 8, 10, 11, 12, 14, 16, 17, 20, 22, 28 et 29.

Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables sont des produits particulièrement intéressants du point de vue pharmacologique;

15 ils possèdent en particulier une remarquable activité antigluco-corticoïde comme le montrent les résultats des tests joints en annexe.

20 L'étude des produits sur les récepteurs hormonaux a permis de mettre en évidence des activités progestomimétiques ou anti-progestomimétiques, androgènes ou anti-androgènes.

25 Les composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent donc être utilisés comme médicaments pour lutter principalement contre les effets secondaires des glucocorticoïdes; ils permettent de lutter également contre les troubles dus à une hypersécrétion de glucocorticoïdes et notamment contre le vieillissement en général et plus particulièrement contre l'hypertension, l'athérosclérose, l'ostéoporose, le diabète, l'obésité ainsi que la dépression et l'immunité et l'insomnie.

30 Les composés de formule (I'), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui possèdent

0057115

dent des propriétés antiprogestomimétiques peuvent être utilisées pour préparer des contraceptifs originaux: ils peuvent également être utilisés contre les dérèglements hormonaux et, par ailleurs, ils peuvent présenter un intérêt dans le traitement des cancers
5 hormonodépendants.

Certains composés de formule (I') ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables peuvent également présenter des propriétés progestomimétiques et peuvent ainsi être utilisés dans le traitement des amenorrhées,
10 des dysménorrhées et des insuffisances lutéales.

Les composés de formule (I'), ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables, qui présentent des propriétés anti-androgènes peuvent être utilisés dans le traitement des hypertrophies et du cancer de la prostate, de
15 l'hyperandrogénie, de l'anémie, de l'hirsutisme et de l'acné.

L'invention a donc pour objet à titre de médicament les composés de formule (I') pharmaceutiquement acceptables, c'est-à-dire non toxiques aux doses utilisées ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

20

La posologie utile varie en fonction de l'affection à traiter et de la voie d'administration; elle peut varier
25 par exemple de 10 mg à 1 g et préférentiellement de 100 mg à 1 g par jour chez l'adulte par voie orale.

Les nouveaux composés de formule (I') et leurs sels, tels que définis ci-dessus peuvent être employés pour préparer des compositions pharmaceutiques renfermant, à titre de principe actif,
30 tif, l'un au moins desdits composés.

Les composés de formule (I') et leurs sels sont utilisés par voie digestive, parentérale ou locale. Ils peuvent être prescrits sous forme de comprimés, simples ou dragéifiés, de gélules de granulés, de suppositoires, de préparations injectables, de
35 pomades, de crèmes, de gels, lesquels sont préparés selon les méthodes usuelles.

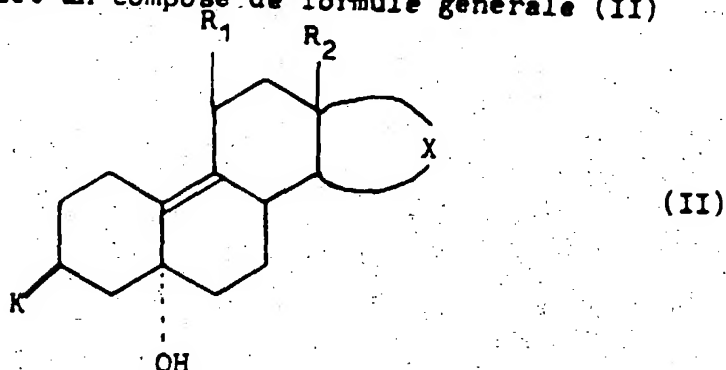
Les principes actifs peuvent y être incorporés à des excipients habituellement employés dans les compositions pharmaceutiques, tels que le talc, la gomme arabique, le
40 laurose, l'amidon, le stéarate de magnésium, le beurre de

0057115

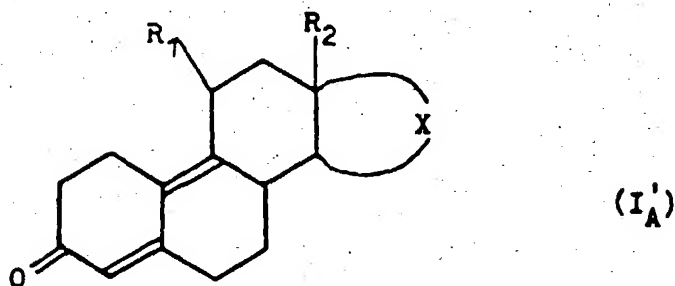
cacao, les véhicules aqueux ou non, les corps gras d'origine animale ou végétale, les dérivés paraffiniques, les glycols, les divers agents mouillants, dispersants ou émulsifiants, les conservateurs.

5 L'invention a donc pour objet les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un composé de formule (I').

L'invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I'), caractérisé en ce que
10 l'on soumet un composé de formule générale (II)

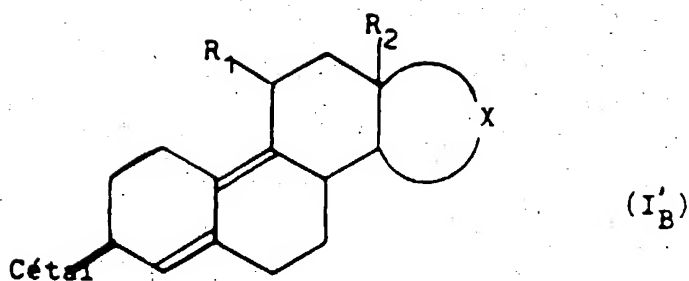


dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime, R₁, R₂ et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de
15 libérer la fonction cétoné, pour obtenir un composé de formule (I'_A) :

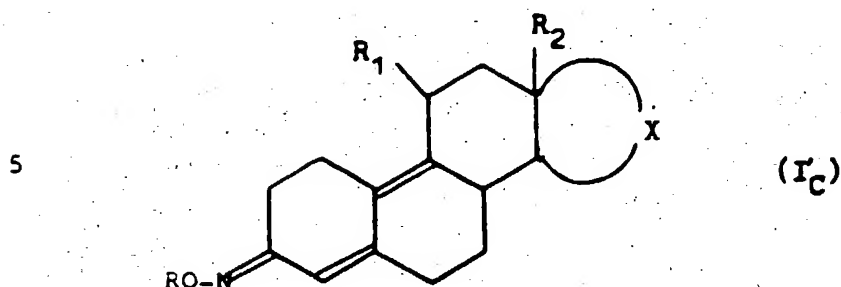


que l'on soumet, le cas échéant,

20 soit à l'action d'un agent de catalyse pour obtenir le composé de formule (I'_B) dans laquelle la fonction cétoné est bloquée sous forme de cétal,



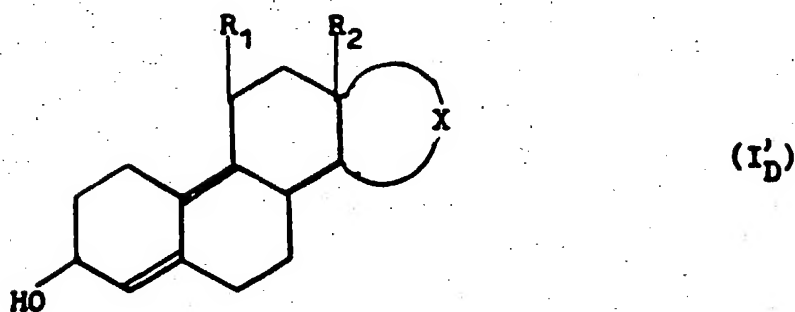
soit à l'action de l'hydroxylamine NH_2OH libre, ou bloquée sous forme $\text{NH}_2\text{-O-alc}_3$ dans laquelle alc. conserve sa signification précédente, pour obtenir le comp. de formule (I'_C)



dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alc_3 .

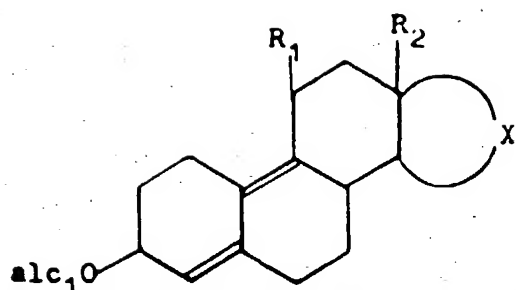
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone en 3, pour obtenir le composé de

10 formule (I'_D)



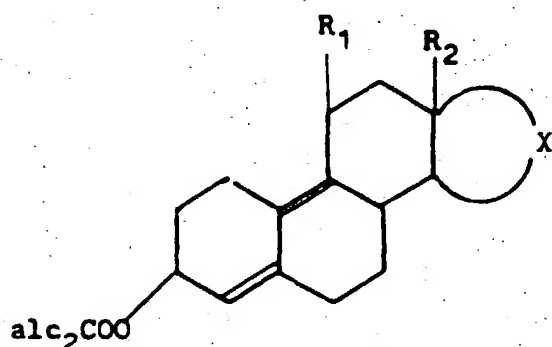
que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérification susceptible d'introduire le radical alc_1 pour obtenir un composé de formule (I'_E)

0057115



(I'E)

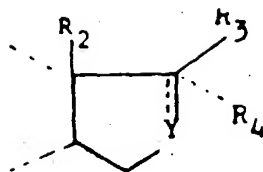
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule 5 (I'P)



(I'P)

ou, composé de formule (I'A), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel C=A représente un groupement CH₂ et, composé de formule (I'A), (I'B), (I'C), 10 (I'D), (I'E) ou (I'F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir soit, si le radical R₁ comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment é-
15 ventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R₁ ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R₁ comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélecti-
20 vement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R₁ et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.

L'invention a plus particulièrement pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, des produits de formule (I') pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule :
25



dans lequel R_2 , R_3 , R_4 , Y et le trait pointillé en 16-17 sont définis comme précédemment.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé,

- 5 l'agent de déshydratation capable de libérer la fonction cétone est une résine sulfonique (forme acide), par exemple, une résine sulfonique du commerce à support de polystyrène ou à support de polymère styrène/divinylbenzène; mais on peut également utiliser un acide minéral tel que l'acide
- 10 chlorhydrique ou l'acide sulfurique dans un alcool inférieur ou l'acide perchlorique dans l'acide acétique, ou un acide sulfonique comme l'acide paratoluène sulfonique.

L'agent de cétilisation est de préférence un alcool ou un dialcool en présence d'un acide organique, comme par

- 15 exemple l'acide oxalique ou l'acide paratoluènesulfonique.

L'agent de réduction de la fonction cétone est de préférence un ———— hydruure de métal alcalin. (Voir à ce sujet l'article de E R Walkis dans Chemical Society Reviews 1976, Vol. 5, n°1, page 23.)

- 20 L'agent d'éthérification est de préférence un halogénure d'alcoyle en présence d'une base.

L'agent d'estérification est de préférence un dérivé d'acide carboxylique, par exemple un chlorure ou un anhydride, en présence d'une base telle que la pyridine.

- 25 Il va de soi que lorsque l'un des radicaux R_3 ou R_4 des produits de formule (I') obtenus précédemment représente un radical OH, on peut soumettre ledit radical OH de ces produits de formule (I'), à l'action d'un agent d'éthérification ou d'estérification.

- 30 Cet agent d'éthérification ou d'estérification est de préférence l'un de ceux qui ont été mentionnés ci-dessus.

Lorsque R_3 ou R_4 représentent un radical acyloxy n 17, on peut éventuellement saponifier ce groupement acyloxy. L'agent de saponification utilisé est de préférence une base comme la sou-

- 35 la potasse, l'amidure de potassium ou le t-butylat de potassium, la réaction de saponification étant réalisée de préférence

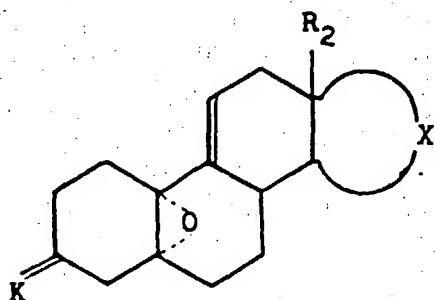
0057115

au sein d'un alcool inférieur comme le méthanol ou l'éthanol, il peut être également l'acétylure de lithium dans l'éthylène diamine.

L'agent d'oxydation est de préférence un peracide comme l'acide métachloroperbenzoïque, l'acide paracétique ou l'acide perphtalique ou encore l'eau oxygénée seule ou en présence d'hexachloro ou d'hexafluoroacétone. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel seul l'atome d'azote du radical R_1 est oxydé, on utilise un équivalent d'agent d'oxydation. Lorsque l'on désire obtenir un composé dans lequel, en outre, B et C forment un pont époxyde, on utilise deux équivalents d'agent d'oxydation.

L'agent de réduction sélectif de la fonction N-oxyde est de préférence la triphénylphosphine et l'on peut opérer par exemple au sein de l'acide acétique.

L'invention a également pour objet un procédé de préparation tel que défini précédemment, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III) :



(III)

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(R_1)_2 \text{Cu Li}$, de formule $R_1 \text{Mg Hal}$ et de formule $R_1 \text{Li}$, dans laquelle R_1 conserve la même signification que précédemment et Hal représente un atome d'halogène le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

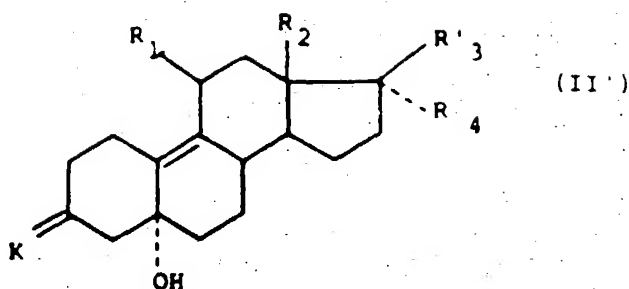
Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention :

- la réaction a lieu à la température ambiante,
- on soumet le composé de formule (III) à l'action d'un composé de formule $R_1 \text{Mg Hal}$ en présence de sels cuivreux.

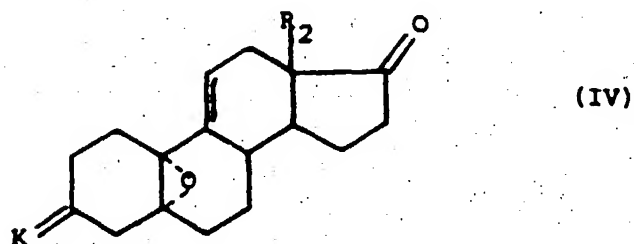
L'invention a également pour objet un procédé de préparation tel qu défini précédemment, caractérisé en ce qu le produit de

0057115

départ, répondant à la formule (II') :

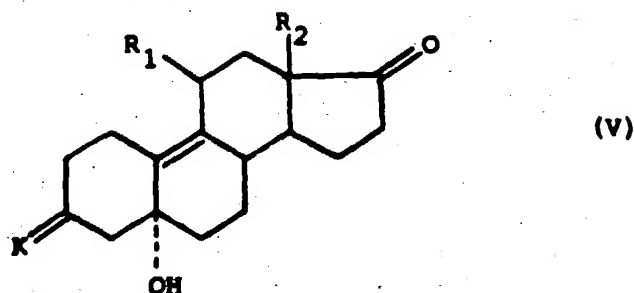


dans lequel R_1 , R_2 et K sont définis comme précédemment, R'_3 représente un radical hydroxy ou un radical OR_c dans lequel R_c représente le reste a.c.₄ d'un groupement éther ou $COalc_5$ d'un groupement ester, alc_4 et alc_5 étant définis comme précédemment et R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone, est préparé en soumettant un composé de formule (IV) :



10

à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(R_1)_2CuLi$, de formule R_1MgHal et de formule R_1Li , dans laquelle R_1 et Hal sont définis comme précédemment, le cas échéant en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy

0057115

17 α -substituée correspondant, soit à l'action d'un dérivé organométallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, soit a) à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17 β -cyano 17 α -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis b) à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

Dans un mode de réalisation préféré du procédé de l'invention, la réaction du composé (IV) avec le composé R_1 Mg Hal, $(R_1)_2$ Cu Li ou R_1 Li est effectuée dans les conditions déjà décrites précédemment.

Les différents réactifs que l'on fait réagir sur le composé de formule (V) sont bien connus dans la chimie des stéroïdes. La partie expérimentale ci-après, décrit quelques unes des réactions avec le composé de formule (V).

Les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V) sont des produits chimiques nouveaux et l'invention a pour objet les composés de formule (II) ainsi que les composés de formule (V), à titre de produits chimiques nouveaux.

L'invention a plus particulièrement pour objet à titre de produits chimiques nouveaux :

- le 11 β -/4-(triméthylsilyl) phényl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -/4-(N,N-diméthylaminoéthyl-oxy) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 21-chloro 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 α ,17 β -diol,

- le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis
 17α -(prop-2-ynyl) estr-9-èn $5\alpha,17\beta$ -diol.

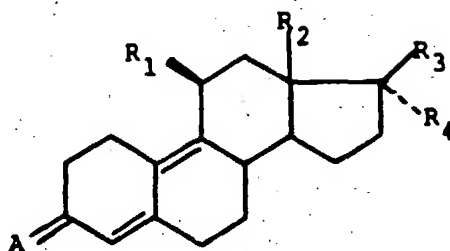
L'invention a naturellement plus particulièrement pour ob-
 jet les composés de formule (II) et (V), notamment les produits
 5 de formule (II) et (V) préparés dans la partie expérimentale, à
 titre de produits intermédiaires nouveaux nécessaires à la mise
 en oeuvre du procédé de l'invention.

Les composés de formule (III) et notamment, parmi ceux-ci,
 les composés de formule (IV), utilisés pour préparer les composés
 10 de formule (II) ou (V) sont des produits connus d'une façon gé-
 nérale, qui peuvent être préparés en soumettant les composés
 $\Delta 5(10)$, $9(11)$ correspondants à l'action d'un agent d'époxydation
 sélectif de la double liaison $5(10)$. C'est ainsi que l'on peut
 soumettre les composés $\Delta 5(10)$, $9(11)$ par exemple à l'action de
 15 l'eau oxygénée utilisée en présence d'hexachloroacétone ou d'he-
 xafluoroacétone, selon le procédé décrit et revendiqué dans le
 brevet français 2 423 486. Le 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/
 17α -/1-propynyl) estr-9 (11)-èn $5\alpha,10\alpha$ -époxy 17β -ol est un pro-
 duit non décrit, dont la préparation est donnée plus loin dans
 20 la partie expérimentale.

L'invention a donc également pour objet ce produit
 à titre de produit chimique nouveau et plus particulièrement
 à titre de produit intermédiaire nécessaire à la mise en
 oeuvre du procédé de l'invention.

25 En plus des produits décrits dans les exemples qui illus-
 trent l'invention sans toutefois la limiter, les produits sui-
 vants constituent des produits pouvant être obtenus dans le ca-
 dre de la présente invention.


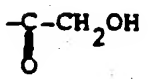

A) Les produits de formule :



30

dans laquelle les substituants A, R_1 , R_2 , R_3 et R_4 ont les signi-
 fications suivant s. (Le sigle " signifie que le sub-
 tituant est le même que celui qui précède).

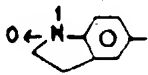
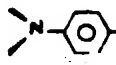
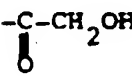

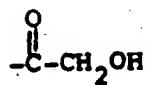
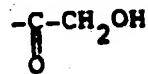
0057115

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe ₃	OH
"	"	CH ₂ CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	OH	-C≡C-CH ₃
"	"	"	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	CH ₃		H
"	"	"	"	OH
HO-N= (E)	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-CH ₂ -C≡C-H
HO-N= (Z)	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	OH
O		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	-C≡C-SiMe ₃	H

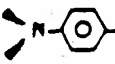
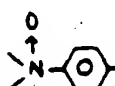
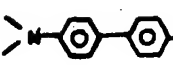
0057115

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₂ CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	CH ₃		-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"		-H
HO-N=(E)	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		H
HO-N=(Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
O		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"		-H

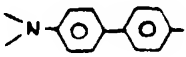
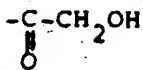
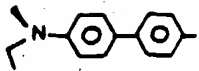

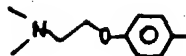
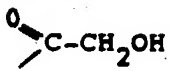
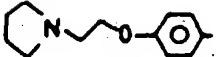
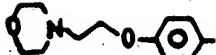
0057115

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
HO-N=(E)		CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N=(Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
O		"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	-C≡C-SiMe ₃	-OH
"	"	"		-H
"	"	"	"	-OH
"	"	"		-H
"	"	-CH ₂ CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ -CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"		-H
HO-N=(E)	"	CH ₃	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"	OH	-CH ₂ -C≡C-H
HO-N=(Z)	"	"	"	"

0057115

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
HO-N= (Z)		CH ₃	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C(=O)-CH ₂ OH	-H
O		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
HO-N= (E)	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N= (Z)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ -CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-SiMe ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
O		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl

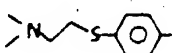
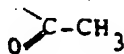
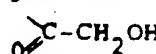

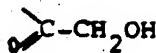
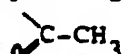
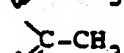


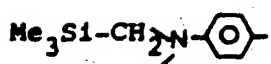
0057115

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"		"	"	-H
"	"	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃

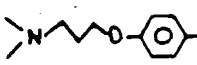
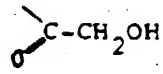
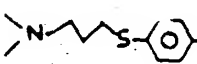
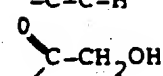
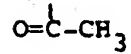
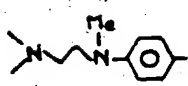
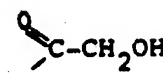
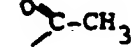
0057115

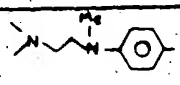
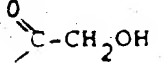
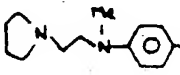
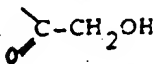
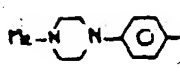
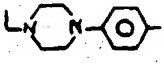

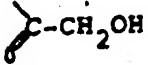
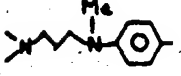
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₃	-OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-CF ₃
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	"	CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂
"	"	"		-CH ₃
"	"	"	OH	-CH ₂ -CN
HO-N= (E)	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
HO-N= (Z)	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ -CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
O	"	CH ₂ CH ₃	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃

0057115

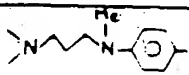
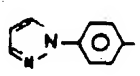
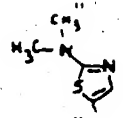
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₂ CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"		-CH ₃
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH ₃
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	"	-CH ₃
"	"	"		-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₃	-C≡C-H	-CH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	OH	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"		-H
"	"	"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	Me ₃ Si CH ₂ -	"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
HO-N=(E)	"	"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃

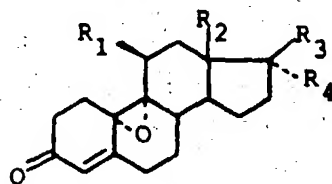
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
HO-N=(E)	Me ₃ Si CH ₂ -	CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
HO-N=(Z)	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
O		"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	"	-CH ₂ CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH ₃
"	"	"	OH	-H
"		"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-Cl
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"	"	"		-CH ₃
"	"	CH ₂ CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H

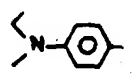
A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
O		CH ₂ CH ₃	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	"	-CH ₂ CN
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-CH ₂ -CH=CH ₂
"	"	"	"	-CH ₂ -CN
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"		"	-OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"		-H
"		"	"	"
"	"	"	-C≡C-H	OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃

0057115

A	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
		CH ₃	OH	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	"	-H
"	"	"	"	-CH ₃
"		"	"	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"		"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	"	-C≡C-CH ₃	-OH

B) Les produits de formule :

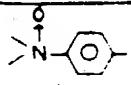
dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₄ ont les significations suivantes :

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	CH ₃	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	-CH ₂ CH ₃
"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H

0057115

R_1	R_2	R_3	R_4
	CH ₃	-C≡C-H	-OH
	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	-C≡C-CH ₂ CH ₃
"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	-H
"	"	"	-CH ₂ CH ₃
"	"	-C≡C-H	-OH
"	"		-H
"	"		-CH ₃
	"	"	"
"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	-CH ₂ CH ₃
"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	-C≡C-H	-OH
"	"	OH	H
	"		CH ₃
"	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH ₃
"	"	"	-C≡C-CF ₃
"	"	"	-CH ₂ CH ₃
"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
	"	OH	-C≡C-H
"	"	"	-C≡C-CH ₃

0057115

R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
	CH ₃	OH	-C≡C-CH ₃
"	"	"	-CH ₂ -CH ₃
"	"	"	-CH ₂ -C≡C-H
"	"	"	H
"	"	"	CH ₃
"	"	-C≡C-H	OH

On peut également préparer les époxydes correspondant aux autres produits figurant dans la liste A ci-dessus.

Exemple 1 : 17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl) 11β-(4-pyridyl) estra-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 11β-(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthanediyl bis(oxy)/17α-prop-1-ynyl/ estr-9-en 5α 17β-diol.

On ajoute à 20°C, 100 cm³ d'une solution de bromure de 4-chloropyridinyl magnésium dans le tétrahydrofuranne de 4-chloropyridine et de 6gde magnésium) dans une solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulfure, bromure cuivreux dans 40 cm³ d tétrahydrofuranne. On agite 20 minutes à la température ambiante sous atmosphère inerte et ajoute en 10 minutes une solution renfermant 3,7 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (xy)/ 5α 10α-époxy 17α-(prop-1-ynyl) str-9(11)-ène 17β-1. On agite pendant une heure à la température ambiante et

verse dans un mélange d'eau froide et de chlorure d'ammonium.
On agite le mélange réactionnel pendant une demi-heure à
température ambiante et extrait à l'éther. On lave avec une
solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et concentre
à sec sous pression réduite. On obtient 6 g d'un produit que
l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange
chlorure de méthylène-acétone 1-1 contenant 1 pour mille de
triéthylamine. On isole ainsi 3,15 g de produit que l'on
sèche sous un vide de 0,1 mm de mercure vers 60°C. On obtient
ainsi le produit recherché $\alpha_D = -52^\circ \pm 1,5$ (c=1% CHCl_3)
Stade B : 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) 11 β (4-pyridyl) estro
4,9-dien-3-one.

On agite pendant 3 heures à la température ambiante
sous atmosphère inerte une solution renfermant 2,9 g du pro-
duit préparé au stade A, 14 cm³ de méthanol et 7 cm³ d'acide
chlorhydrique 2N. On ajoute ensuite une solution renfermant
200 cm³ d'éther et 90 cm³ d'une solution saturée de carbonate
acide de sodium. On agite pendant 15 minutes à la température
ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave les extraits
avec une solution saturée de chlorure de sodium, puis l'on
sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient
2,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en
éluant par le mélange chlorure de méthylène-acétone 6-4.
On isole 1,7 g de produit que l'on sèche sous pression de
0,1 mm de mercure pendant 24 heures dont 8 heures à 80°C.
On obtient ainsi le produit recherché $\alpha_D = +30,5^\circ \pm 1^\circ$
(c=1% CHCl_3)

De la même manière on a préparé le 17 β -hydroxy, 17 α -
(prop-1-ynyl) 11 β -(3-pyridyl) estro 4,9-dien 3-one
($\alpha_D = +14^\circ$ c = 1% CHCl_3) et le 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-
ynyl) 11 β -(2-pyridyl) estro-4,9-dien 3-one
 $\alpha_D = -2^\circ$ c = 1% CHCl_3)

Exemple 2 : 17 β -hydroxy 11 β /3-(N,N-diméthyl amino) propyl/
17 α -(prop-1-ynyl) estro-4,9-dien 3-one.

Stade A : 11 β -/3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane
diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estro-9-en 5 α 17 β -diol.

On ajoute en 5 minutes à 0°C 12,33 g de complexe di-
méthyl sulfure bromure cuivreux dans 141 cm³ du chlorure de
3-(N,N-diméthylamino) propyl magnésium, (solution 0,85 M pré-
parée à partir de 42 g de chloro 3-N,N-diméthylamino propane

0057115

On introduit 2,4 g de magnésium. On maintient sous agitation 25 minutes à 0°C et introduit goutte à goutte 3,70 g de 3,3-1,2-éthane-diyl bis(oxy) 5 α 10 α époxy 17 α -(1-propynyl) estro-9(11)-ène-17 β -ol en solution dans 50 cm³ de tétrahydrofur anhydre. On maintient le mélange réactionnel pendant 3 heures à 0°C sous agitation et on verse dans un mélange renfermant 40 g de chlorure d'ammonium et 200 cm³ d'eau glacée. On agite pendant 15 minutes à la température ambiante, puis extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium, on sèche et concentre à sec sous pression réduite. On obtient 4,6 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant avec un mélange chlorure de méthylène - méthanol (8 - 2). On isole 2,55 g de produit. $\alpha_D^{20} = -86^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1% dans le chloroforme.)

15 Stade B : 17 β -hydroxy 11 β /3-(N,N-diméthylamino) propyl/17 α (prop-1-ynyl) estro 4,9-dien-3-one.

On agite à la température ambiante pendant 4 heures sous atmosphère inerte 2,4 g du produit préparé au stade A, 14 cm³ de méthanol et 7 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On ajoute ensuite 200 cm³ d'éther isopropylique et 90 cm³ d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On agite une demi-heure à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On lave avec une solution saturée de chlorure de sodium et sèche. On concentre à sec sous pression réduite et on obtient 1,8 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chloroforme - méthanol 8 - 2. On obtient ainsi 1,30 g d'un produit que l'on sèche à 30° - 40°C environ sous pression réduite de 0,1 mm de mercure. On obtient ainsi 1,25 g de produit recherché $\alpha_D^{20} = -114^\circ \pm 2,5^\circ$ (c=1% CHCl₃).

30 Exemple 3 : 11 β -/4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl/17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estro 4,9-dien-3-one.

Stade A : 3,3-éthane-diyl bis(oxy) 11 β -/4-N,N-diméthyl amino éthyloxy) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estro-9-en 5 α , 17 β -diol.

a) magnésien de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromobenzène.

On introduit goutte à goutte en 45 minutes une solution renfermant 24 g de 4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) bromobenzène dans 90 cm³ de tétrahydrofur anhydre. On catalyse la réaction par addition de 0,2 cm³ de 1,2-dibromoéthane. L'introduction terminée, on agite encore une heure à 25°C.

On obtient ainsi une solution 3,7% que l'on utilise telle quelle.

b) condensation.

On ajoute la solution préparée précédemment dans une solution renfermant 6,16 g de complexe diméthyl sulfure, bromure cuivreux dans 20 cm³ de tétrahydrofurane. On agite 20 minutes à la température ambiante et ajoute, goutte à goutte, en quelques minutes, 3,7 g du 3,3-/1,2-(éthanediyl bis (oxy)/ 5 α , 10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr - 9(11)-ène 17 β -ol dans 50 cm³ de tétrahydrofurane. On agite ensuite pendant une heure sous atmosphère inerte, puis verse le mélange réactionnel dans une solution renfermant 15g de chlorure d'ammonium dans 200 cm³ d'eau glacée. On extrait à l'éther et lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche et concentre sous pression réduite. On obtient ainsi 18,3 g d'une huile que l'on chromatographie sur alumine, élue au chloroforme et obtient ainsi 4,5 g du produit recherché.

$$[\alpha]_D = -44^\circ \pm 1,5^\circ \quad (c=1\% \text{ CHCl}_3)$$

20 Stade B : 11 β -/4-(N,N-diméthylamino éthyloxy) phényl/ 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

On ajoute 9,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N dans une solution renfermant 4,5 g du produit préparé au stade A dans 20 cm³ de méthanol. On maintient la solution sous agitation pendant 2 heures à la température ambiante et ajoute 260 cm³ d'éther et 110 cm³ d'une solution saturée de carbonate acide de sodium. On maintient sous agitation pendant 15 minutes à la température ambiante, décante et extrait à l'éther. On sèche et on concentre à sec sous pression réduite. On obtient 3,3 g d'un produit que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène - méthanol (92,5 - 7,5). On obtient ainsi 1,8 g de produit attendu amorphe.

$$[\alpha]_D = +71^\circ \quad (c=1\% \text{ CHCl}_3)$$

35 Exemple 4 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylamino phényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dien-3-one.

Stad A : 11 β -(4-diméthylamino phényl) 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17 α (prop-1-ynyl) estr 9-en-5 α ,17 β -diol.

On ajout une solution renfermant 38 mmoles de bromure d p-diméthylamino phényl magnésium dans du tétrahydro-

mur cuivreux-diméthyl sulfure dans 20 cm³ de tétrahydrofurane. On ajoute ensuite 2,45 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy) 5a, 10a-époxy 17a-(prop-1-ynyl) estr-9(11)-en-17β-ol en solution dans du tétrahydrofurane. On maintient le milieu réactionnel sous agitation pendant 10 minutes, on hydrolyse avec 50 cm³ d'une solution saturée de chlorure d'ammonium. On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique à l'eau et la sèche. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 11 g de produit recherché brut que l'on chromatographie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle 6 - 40. On obtient ainsi 1,8 g du produit recherché (11β) et 750 mg du produit 11a. On recristallise dans l'éther d'isopropyle et l'acétate d'éthyle F = 210°C /α_D = - 66°5 (1% CHCl₃).

Stade B : 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylamino phényle) 17a-(prop-1-ynyl) estra-4,9-dien-3-one.

On ajoute 2 cm³ d'une solution d'acide chlorhydrique concentré à une solution renfermant 1,53 g du produit préparé au stade A dans 60 cm³ de méthanol. On agite 30 minutes à la température ambiante, et ajoute 150 cm³ d'éther, puis 50 cm³ d'une solution aqueuse de soude N. On agite le milieu réactionnel pendant 15 minutes et l'on décante, sèche la phase organique. On évapore les solvants sous pression réduite et l'on obtient 1,4 g de produit brut que l'on purifie sur silice en éluant par le mélange cyclohexane-acétate d'éthyle (7 - 3). On obtient 0,932 g, du produit recherché à F = 150°C /α_D = + 138,5° (c = 0,5% CHCl₃)

Exemple 5 : 17β-hydroxy 17a-(prop-1-ynyl) 11β/(4-triméthylsilyl) phényle/ estra-4,9-dien-3-one.

Stade A : 11β/(4-triméthylsilyl)phényle/3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 17a-(prop-1-ynyl) estr-9-en-5a, 17β-diol.

On ajoute à - 30°C sous atmosphère inerte dans 45 cm³ d'une solution 0,65 M de bromure de 4-triméthylsilyl phényle magnésium dans le tétrahydrofurane, 200 mg de chlorure cuivreux, puis goutte à goutte, en maintenant la température à -20°C, une solution de 3,3 g de 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy)/ 5a, 10a-époxy 17a-(prop-1-ynyl) estr-9(11)-en-17β-ol dans 25 cm³ de tétrahydrofurane. Après une heure, on hydrolyse au moyen d'une solution aqueuse de chlorure d'ammonium,

extrait à l'éther, s'en et évapore les solvants. La solution réduite. On chromatographie sur silice en éluant par le mélange chlorure de méthylène - acétate (94 - 6) à 0,1% de triéthylamine. On isole 2,087 g du produit recherché que l'on purifie par recristallisation dans l'éther isopropyle puis dans l'acétate d'éthyle $T = 226^{\circ}\text{C}$.

$\alpha/\text{D}_D = -60^{\circ} \pm 1,5^{\circ}$ ($c = 0,9\% \text{CHCl}_3$)

Stade B : 17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl) 11 β / (4-triméthylsilyl) phényl / estra-4,9-dien-3-one.

10 On ajoute 1,7 g de résine sulfonique Redex dans une solution renfermant 1,68 g du produit préparé au stade A dans 17 cm³ d'alcool à 90° bouillant. On chauffe au reflux pendant 30 minutes, essore la résine, la rince au chlorure de méthylène, et évapore le filtrat sous pression réduite. On reprend 15 le résidu ainsi obtenu au chlorure de méthylène, sèche et chasse le solvant sous pression réduite. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant par le mélange benzène-acétate d'éthyle (85 - 15). On obtient ainsi 1,217 g du produit recherché fondant à 212°C.

20 $\alpha/\text{D}_D = +94^{\circ}$ ($c = 0,9\% \text{CHCl}_3$)

De la même manière, on a préparé le 17 β -hydroxy-17 α -(prop-1-ynyl) 11 β -(3-triméthylsilyl) phényl / estra-4,9-dien-3-one.

$\alpha/\text{D}_D = +52,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1\% \text{CHCl}_3$)

25 Préparation : 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy) / 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9(11)-en 5,10-époxy 17 β -ol.

Stade A : 3,3-/1,2-éthanediyl bis (oxy) / 17 α -(prop-1-ynyl) estra 5(10) 9(11) - diène 17 β -ol.

On refroidit à 0°C, sous agitation, 207 cm³ d'une solution de bromure d'éthyle magnésium dans le tétrahydrofurane à 1,15%, on fait barboter pendant 1 heure 30 minutes à 0°C, du propyne gaz préalablement séché sur chlorure de calcium. On laisse revenir à la température ambiante et agite encore 1 heure tout en maintenant le barbotage. On ajoute ensuite à 20-25°C en une 35 demi-heure, une solution renfermant 30 g de 3,3-/1,2-éthane-diyl bis (oxy) / estra 5(10) 9(11)-diène 17-one dans 120 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et une goutte de triéthylamine anhydre. On agite à température ambiante pendant 2 heures et verse dans un mélange d'eau distillée, de chlorure d'ammonium et de glace. On agite et extrait à l'éther éthylique 40

la conc ntre sous pr ssion réduit . Le résidu est sèche
vide. On obtient 35,25 g du produit r chché.

Spectre RMN CDCl₃ ppm

- 5 0,83 H du méthyle en 18
1,85 H du méthyle n c a C CH₃
5,65 H du carbone n 11
4 H de l'éthylène céral

10 Stade B : 3,3-/1,2-éthylènedioxy bis (oxy)/ 17α-(prop-1-yny)
estr 9(11)-en 5α, 10α-époxy 17β-ol.

On introduit sous agitation et barbotage d'azote 30g
du produit préparé au stade A dans 150 cm³ de chlorure de
méthylène. On refroidit à 0°C puis ajoute en une seule fois
1,8 cm³ de sesquihydrate d'hexafluoroacétone, puis sous
15 agitation 4,35 cm³ d'eau oxygénée à 85%. On maintient le
mélange réactionnel sous agitation et barbotage d'azote à
0°C pendant 72 heures. On verse ensuite la solution réaction-
nelle dans un mélange renfermant 250 g de glace et 500 cm³
de thiosulfate de sodium 0,2N. On agite quelques instants puis
20 extrait au chlorure de méthylène. On lave la p'ase organique
à l'eau distillée, la sèche sur sulfate de soude en présence
de pyridine, puis concentre sous pression réduite. On sèche
le résidu sous pression réduite. On obtient 31,6 g d'un pro-
duit que l'on chromatographie sur silice, éluant benzène -
25 acétate d'éthyle 90 - 10. On obtient ainsi le produit recher-
ché.

Spectre RMN CDCl₃ ppm

- 0,82 H du méthyle en 18
1,83 H du méthyle du radical c = C -CH₃
30 6,1 H du carbone en 11
3,92 H du céral

Exemple 6 : 17β-éthynyl 17α-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)
estra 4,9-diène 3-one.

35 Stade A : 3,3-diméthoxy 5α-17α-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophé-
nyl) 17β-éthynyl estr-9-ène.

On mélange sous gaz inerte 2,8 g de 3,3-diméthoxy 5α- 10α-
époxy 17β-éthynyl 17α-hydroxy estr-9(11)-ène, 56 cm³ de tétrahy-
drofurane anhydre et 80 mg de chlorure cuivreux anhydre. On
agite pendant 5 minutes à température ambiante puis place dans
40 un bain d'eau glacée et ajoute goutte à goutte 33 cm³ d'une
solution 0,95 M d bromur d (4-diméthylamin phényl) magn sium

dans le tétrahydrofurane. On laisse en solution à température ambiante.

A un suspension du composé bromure de cuivre dans le diméthyl (6,15 g) dans 30 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, on ajoute 63 cm³ de bromure de (4-diméthylaminophényl) magnésien de façon à ce que la température reste inférieure à 28,5°. On laisse pendant 30 minutes sous agitation, puis ajoute goutte à goutte la solution obtenue ci-dessus. On maintient pendant 16 heures sous agitation à température ambiante, verse dans une solution saturée de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) à 0,5 pour mille de triéthylamine, obtient 1,28 g de produit. On purifie à nouveau ce produit par chromatographie sur silice en éluant au même mélange, et obtient 0,84 g de produit attendu.

Stade B : 17 β -éthynyl 17 α -hydroxy 17 β (4-diméthylaminophényl) estre 4,9-diène-3-one.

On mélange 0,76 g du produit obtenu au stade A avec 15 cm³ de méthanol et 1,6 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure et demie puis verse dans une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, extrait au chloroforme, sèche la phase organique et évapore le solvant. On obtient 0,76 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) puis en éluant au mélange éthylique-éther de pétrole (3-1). On obtient 0,435 g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'éther isopropylique. F=142°/d/ $n_D^{20} = +235,5^\circ + 4,5^\circ$ (c = 0,45 x chloroforme).

Le produit de départ du stade A a été préparé comme suit :

Stade a : 3,3-diméthoxy 17 α -hydroxy 17 β -éthynyl estre 5(10) 9 (11)diène.

On agite pendant 5 minutes à température ambiante un mélange de 16,8 g de 3,3-diméthoxy 17 β -hydroxy 17 α -éthynyl estre 5 (10) 9 (11) diène, 175 cm³ de tétrahydrofurane anhydre, 4,35 g de bromure de lithium puis refroidit à -60°C et ajoute 37 cm³ d'une solution 1,35 M de butyllithium dans l'hexane. On laisse pendant 30 minutes sous agitation puis ajoute 3,9 cm³ de chlorure de méthane sulfonyle et laisse pendant 1 heure à -60°C sous agitation. On verse ensuite dans

agite pendant 10 minutes, extrait au chlorure de méthylène, sèche la phase organique, ajoute 2,5 cm³ de pyridine puis évapore à sec sous pression réduite à 0°C. On ajoute 75 cm³ de tétrahydrofur au résidu obtenu, puis 12,5 cm³ d'eau renfermant 0,75 g de nitrate d'argent. On maintient pendant 18 heures à -30°C, puis pendant 4 heures à température ambiante. On verse dans 500 cm³ d'une solution aqueuse demi-saturée de chlorure d'ammonium, contenant 5 g de cyanure de sodium. On agite pendant 30 minutes à 20°C, extrait au chloroforme, lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (9-1). On obtient 3 g de produit attendu. F ~ 150°C.

15 $[\alpha]_D^{25} = +125^\circ + 2,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Stade b : 3,3-diméthoxy 5 α -10 α -époxy 17 β -éthynyl 17 α -hydroxy estr-9(11)-ène.

On mélange 2,6 g du produit obtenu au stade a, 12 cm³ de chlorure de méthylène et une goutte de pyridine. On refroidit à 0°C, ajoute 0,12 cm³ d'hexachloroacétone et 0,65 cm³ d'eau oxygénée (200 volumes). Après une heure sous agitation, on ajoute 13 cm³ de chloroforme puis poursuit l'agitation pendant 18 heures. On verse dans 100 cm³ d'une solution saturée de thiosulfate de sodium, agite pendant 10 minutes, extrait au chloroforme, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 2,8 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. (Le produit renferme une faible proportion d'époxyde β).

25 Exemple 7 : 17 β -hydroxy 17 α -phényl 11 β (4-diméthylaminophényl) estra 4,9-diène-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4 diméthylamino-phényl) estr-9-ène 5 α -hydroxy 17-one.

a) préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 29 g de tournure de magnésium et 50 cm³ de tétrahydrofur anhydre. On introduit en 2 heures et demie en maintenant la température à 35°C \pm 5°C, un mélange de 200 g de 4-diméthylamino bromo benzène dans 950 cm³ de tétrahydrofur anhydre. On obtient ainsi une solution 0,8 M de magnésien attendu.

40 b) addition du magnésier.

mill de triéthylamine puis rectifié.

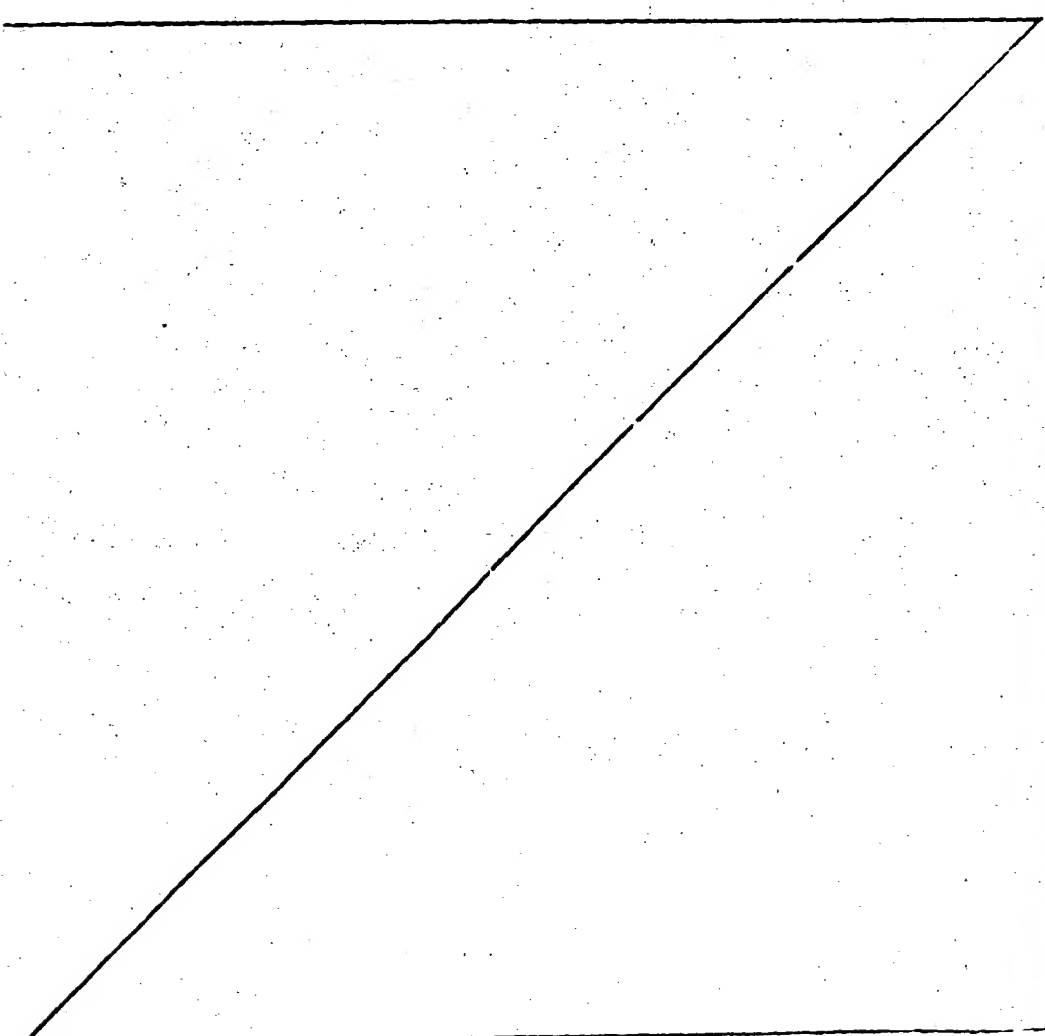
le, fond à 215°C.

Stade B : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 β -hydroxy

19,21-dinrchola 4,9,23-trien-20-yn-3-on

- 5 On mélange sous gaz inerte 5 g du produit obtenu au stade A avec 300 cm³ de méthanol et 10 cm³ d'acid chlorhydrique. On agite pendant 15 minutes à 20°C, ajoute 300 cm³ de chlorure de méthylène puis 300 cm³ d'une solution aqueuse 0,25M de bicarbonate de sodium. Après 10 minutes sous agitation, on décante l'extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 4,5 g de produit attendu brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient après recristallisation du produit dans l'oxyde de diisopropyle, 2,01 g de produit attendu. F = 185°C.

$[\alpha]_D^{20} = +88,5^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).



Exemple 9 : 11 β (4-diméthylaminophényl) 17 α -méthyl-19,21-di norchola -4,9,23-trien-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 4,5 g de tert-butylate de potassium dans 90 cm³ de tétrahydrofur anhydre. On ajoute la suspension à -10°C puis ajoute, goutte à goutte, 10,6 cm³ de 2-méthyl 1-butèn-3-yne. On agite pendant 15 minutes à -10°C, puis ajoute en 15 minutes, 4,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 45 cm³ de tétrahydrofur anhydre. On agite pendant 30 minutes à -10°C, puis pendant 4 heures à 0,+5°C. On ajoute ensuite 7,5 cm³ d'iodure de méthyle puis maintient pendant 30 minutes sous agitation dans un bain de glace. On verse ensuite le mélange dans 500 cm³ d'acide chlorhydrique 0,1 N. On agite pendant 30 minutes à température ambiante, extrait à l'acétate d'éthyle, lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, puis par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium.

On sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène - acétate d'éthyle (95-5). On obtient 2,7 g de produit attendu, que l'on recristallise dans le méthanol.

F = 105°C.

Exemple 10 : 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β (4-diméthylaminophényl) (17 α)19-nor pregna-4,9-dièn-20-yn 3-one.

Stade A : 21-chloro 3,3/1,2-éthane d'yl bis(oxy)/
11 β (4-diméthylaminophényl) (17 α)19-nor pregna-9-èn 20-yn 5 α , 17 β -diol.

Préparation du lithien

On mélange sous gaz inerte 77,5 cm³ d'une solution 1M de butyllithium dans l'hexane avec 310 cm³ d'éther éthylique anhydre. On refroidit à 0,+5°C et ajoute en 45 minutes une solution de 7 cm³ de trichloréthylène dans 28 cm³ d'éther éthylique anhydre. On agite pendant une heure en laissant revenir la température à 20°C.

Condensation

On refroidit à 0,+5°C le mélange obtenu ci-dessus et y ajoute goutte à goutte, en trente minutes, une solution de 7 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 70 cm³ de tétrahydrofur anhydre. On agite pendant trente minutes, à 0,+5°C, puis laisse la température revenir à 20°C, verse lentement dans

une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium. On extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 8,5 g de produit brut (F = 220°C) que l'on introduit dans 42,5 cm³ d'oxyde de diisopropyle. On agite pendant 30 minutes, essore et obtient 6,38 g de produit attendu. F = 230°C.

On peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène - acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine. Par dissolution de ce produit dans le chlorure de méthylène et addition d'oxyde de diisopropyle, on obtient un produit cristallisé fondant à 240°C.

$$[\alpha]_D^{25} = -83,5^\circ \pm 1,5^\circ \quad (c = 1\% \text{ chloroforme}).$$

Stade B : 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 6,38 g du produit obtenu au stade précédent et 191,4 cm³ d'éthanol à 95%. On ajoute 15 cm³ d'acide chlorhydrique 2N, agite pendant 1 heure, ajoute 300 cm³ de chlorure de méthylène puis 200 cm³ d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 6 g de produit brut que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3). On obtient 3,95g de produit attendu, que l'on cristallise dans l'acétate d'éthyle. F = 240°C. $[\alpha]_D^{25} = +111^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Exemple 11 : N-oxvde du 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,2 g du produit obtenu à l'exemple 10 dans 24 cm³ de chlorure de méthylène. On refroidit à 0, +5°C et ajoute un mélange de 0,54 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 10,8 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0, +5°C, verse dans une solution 0,2N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique par une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,3 g de produit brut. On purifie ce produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (7-3). On obtient 1,15 g de produit attendu.

$$[\alpha]_D^{25} = +47,5^\circ \pm 2,5^\circ \quad (c = 0,7\% \text{ chl roforme}).$$

Exemple 12 : N-oxvde du 21-chloro 9 α -10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregna-4-èn-20-yn-3-one.

On dissout 1,18 g de produit obtenu à l'exemple 12 dans 23,6 cm³ de chlorure de méthylène, refroidit à 0...5° et ajoute en 15 minutes un mélange de 1,17 g d'acide métachloroperbenzoïque (à 85%) dans 23,4 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 2 heures à 20°C, ajoute à nouveau 0,117 g d'acide métachloroperbenzoïque, agite encore pendant 1 heure, verse le mélange dans une solution 0,2N de thiosulfate de sodium, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore à sec. On obtient 1,14 g de produit brut. F = 220°C.

On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1 g de produit attendu. F = 270°C.

15 $\alpha_D^{20} = +39,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,5% chloroforme).

Exemple 13 : 21-chloro 9 α -10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregn-4- ϵ n-20-yn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 0,63 g du produit obtenu à l'exemple 12 avec 6,3 cm³ d'acide acétique. On ajoute 0,34 g de triphénylphosphine, agite pendant 45 minutes à température ambiante, verse dans l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On obtient 0,9 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On recrystallise le produit ainsi obtenu dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique et obtient 0,346 g de produit attendu. F = 265°C.

$\alpha_D^{20} = +45^\circ \pm 2^\circ$ (c = 0,8% chloroforme).

30 Exemple 14 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 21-phényl (17 α) 19-nor-pregna-4,9-dièn-20-yn-3-one.

Stade A : 21-phényl 3,3-/1,2-éthane d'yl bis (oxy)/11 β -(4-diméthylaminophényl) 5 α -17 β -dihydroxy (17 α) 19-nor-pregn-9- ϵ n-20-yne.

On mélange sous gaz inerte 4,17 g de terbutylate de potassium dans 83 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On agite pendant 5 minutes puis refroidit à -10°C et ajoute goutte à goutte 4,5 cm³ de phényl acétylène. On agite la suspension pendant 5 minutes puis ajoute goutte à goutte à -10°C, une solution de 4,17 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 41 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. A la fin de l'introduction, on amène la température à 0°C, puis après 1 heure on verse le mélange dans une

solution saturée de chlorure d'ammonium. On extrait
lave la phase organique à l'aide d'une solution aqueuse
de chlorure de sodium, sèche, concentre à sec et obtient
de produit que l'on purifie par chromatographie sur silice en éluant au

5 mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5). On obtient
de produit attendu. $F = 168^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D = -119,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 1\%$ chloroforme).

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 21-phényl
19-nor-pregna-4,9-diène-20-yn-3-one.

10 On dissout 3,49 g de produit obtenu comme décrit au stade
précédent, dans 68 cm³ de méthanol puis ajoute 6,3 cm³ d'acide
chlorhydrique 2N. Après 30 minutes sous agitation, on verse dans
un mélange de 180 cm³ d'éther éthylique et 90 cm³ d'une solution
0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, dé-
15 cante, extrait à l'éther, lave les phases organiques avec une
solution 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution
saturée de chlorure de sodium. On sèche, évapore le solvant et
obtient 4,35 g de produit que l'on purifie par chromatographie
sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone
20 (95-5). On obtient 2,13 g de produit attendu, après cristallisation dans
l'éther isopropylique. $[\alpha]_D = +22,5^{\circ} \pm 1^{\circ}$ ($c = 1\%$ chloroforme).

Exemple 15 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -(propa-
1,2-diényl) estra-4,9-diène-3-one.

25 Stade A : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis
(oxy)/ 17 α -(propa-1,2-diényl) estr -9-èn-5 α -17 β -diol et 11 β -(4-
diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-
2-ynyl) estr -9-èn-5 α -17 β -diol.

Préparation du lithien.

30 Dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre à $0, +5^{\circ}\text{C}$, on fait
barboter de l'Allène jusqu'à absorption de 2,1 g. On refroidit
à -70°C et ajoute en 15 minutes 23,9 cm³ d'une solu-
tion 1,3M de butyllithium dans l'hexane. On agite le mélange
obtenu pendant 15 minutes à -70°C .

Condensation

35 A la solution de lithien obtenue ci-dessus, on ajoute à
 -70°C en 25 minutes une solution de 3,5 g du produit obtenu au
stade A de l'exemple 7 dans 35 cm³ de tétrahydrofurane anhydre.
On agit pendant 1 heure à -70°C , verse lentement dans un solu-
tion aqueuse saturée glacée, de chlorure d'ammonium. On extrait
40 à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de

chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient

3,4 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant

au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1) A 1 ;

mille de triéthylamin. On isole ainsi :

5 a) 1,73 g d'isomère 17α -(propa-1,2-diényl)

$F = 178^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -32^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,7\%$ chloroforme).

b) 1,5 g d'isomère 17α -(prop-2-ynyl)

$F = 150^\circ\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -15^\circ \pm 2^\circ$ ($c = 0,9\%$ chloroforme).

10 Stade B : 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) 17α -(propa-1,2-diényl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 1,73 g d'isomère 17α -(propa-1,2-diényl) obtenu au stade A, 51,8 cm³ d'éthanol à 95% et 3,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm³ de chlorure de méthylène puis 50 cm³ d'une solution

15 0,25 M de bicarbonate de sodium; on décante, extrait au chlorure de méthylène, lave à l'eau, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,51 g de produit que l'on dissout dans 10 cm³ de chlorure de méthylène à chaud. On y ajoute 15 cm³ d'éther isopropylique, concentre et laisse au repos. On isole ainsi 1,23 g de

20 produit attendu que l'on cristallise à nouveau dans le mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique. On obtient finalement 1,11 g de produit attendu. $F = 228^\circ\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = +139,5^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8\%$ chloroforme).

25 Exemple 16 : 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) 17α -(prop-2-ynyl) estra-4,9-dièn-3-one.

On mélange 0,94 g d'isomère 17α -(prop-2-ynyl) obtenu au stade A de l'exemple 15, 28,2 cm³ d'éthanol à 95% et 2 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 50 cm³ de chlorure de méthylène et 50 cm³ d'une solution 0,25 M

30 de bicarbonate de sodium, agite pendant 5 minutes, décante et extrait au chlorure de méthylène. On lave la phase organique à l'eau, la sèche et évapore le solvant. On chromatographie le produit obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (1-1). On obtient ainsi 0,42 g de produit attendu

35 du amorphe.

$[\alpha]_D^{20} = +143^\circ \pm 3^\circ$ ($c = 0,8\%$ chloroforme).

Exemple 17 : 17α -éthynyl 17β -hydroxy 11β -(4-diméthylaminophényl) estra-4,9-dièn-3-one.

40 Stade A : 17β -cyano 11β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy) / 17α -(triméthyl silyloxy) estr-9-en-5-one.

On ajout sous gaz inert à température ambiante suspension de 2,05 g d compl x bromure de cuivre-
sulfure dans 10 cm³ de tétrahydrofuranne anhydre. On ajoute de 18 m/moles de bromur de (4-diméthylaminophényl) magnésium
5 dans le tétrahydrofurann anhydre, puis on agite pendant
minutes et ajoute 20 cm³ de triéthylamine anhydre. On ajoute
ensuite 0,95 g de 17 β -cyano 17 α -(triméthyl silyloxy) 3,3-/1,2-
éthane diyl bis (oxy)/ 5 α -10 α -époxy estr-9-(11) ène en solu-
tion dans le tétrahydrofuranne anhydre, agite pendant 15 heures
10 à température ambiante, verse dans 50 cm³ d'une solution saturée
de chlorure d'ammonium, décante, extrait à l'éther, lave la
phase organique à l'eau, sèche et évapore le solvant. On purifie
le résidu par chromatographie sur silice en éluant au mélange
benzène-acétate d'éthyle (8-2). On obtient 1,1 g de produit at-
15 tendu que l'on recristallise dans l'éther isopropylique.

F = 247°C.

$\alpha/\beta_D = -12,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Stade B : 17 α -éthynyl 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4-diméthylaminophényl) estr-9-en-5 α -17 α -diol.

20 A 0,8 g de produit obtenu au stade A dans 8 cm³ d'éthylène
diamine, on ajoute 1 g de complexe acétylure de lithium éthylène
diamine, puis maintient sous agitation et sous gaz inerte à ~50°C
pendant 1 heure et demie. On refroidit à 20°C puis verse dans
une solution de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther et au
25 chlorure de méthylène. On sèche la phase organique et évapore
le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant
au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), recristallise le
produit obtenu dans l'éther isopropylique et obtient 0,43 g de
produit attendu. F = 199°C.

30 $\alpha/\beta_D = -43^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Stade C : 17 α -éthynyl 17 α -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl)
estra-4,9-dièn-3-one.

A une solution de 0,25 g de produit obtenu au stade B, dans
6 cm³ de méthanol, on ajoute 1 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On
35 agite pendant 40 minutes à 20°C, verse dans de l'eau contenant
2,5 cm³ d'hydroxyde de sodium 1N, extrait à l'éther, sèche la
phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le
résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle
(7-3), et obtient 0,25 g de produit attendu.

40 Analyse : C₂₈ H₃₃ NO₂ (415,54)

Calculé : C% 80,92 H% 8,00 N% 3,3

Trouvé : 80,7 8,1 3,1

Exemple 18 : 17 α -éthynyl 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) estr-4,9-dièn-3-one.

5 Stade A : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α -17 β -dihydroxy 17 α -éthynyl estr-9-ène.

On dissout sous gaz inerte 6 g de produit obtenu au stade A de l'exemple 7, dans 180 cm³ de tétrahydrofurane, puis ajoute 12,25 g du complexe acétilure de lithium-éthylène diamine.

10 On porte la température à 55°C, agite pendant 4 heures, refroidit, puis verse dans 600 cm³ d'une solution saturée glacée de chlorure d'ammonium. On extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu obtenu par chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) à 1 pour mille de triéthylamine et obtient 4,5 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans le mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. F = 202°C.

$[\alpha]_D^{20} = -47,5^\circ + 1,5^\circ$ (c = 1% chloroforme)

20 Stade B : 17 α -éthynyl 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) estr-4,9-dièn-3-one.

On mélange 2 g du produit obtenu au stade A dans 50 cm³ d'éthanol à 95%. On ajoute à la suspension 5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation pendant 1 heure à 20°C.

25 ajoute 100 cm³ d'éther éthylique puis 100 cm³ d'une solution 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu obtenu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et isole 1,52 g de produit attendu que l'on peut recristalliser dans l'oxyde de diisopropyle.

F = 172°C.

$[\alpha]_D^{20} = +182^\circ + 2,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

35 Exemple 19 : 17 β -hydroxy 11 β -(3-diméthylaminophényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 11 β -(3-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5 α -17 β -diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 1,46 g de magnésium et 5 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 45 minutes en maintenant

la température vers 50°C, 10 g de métapromodiméthyl...
 45 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. (La réaction a été amorcée
 par addition de dibromométhane). On maintient pendant 1 heure
 sous agitation et obtient une solution 0,95 M du magnésien at-
 5 tendu.

Condensation

On mélange sous gaz inerte 3,7 g de 3,3-/1,2-éthylène dioxy
 bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) en-5 α -10 α -époxy 17³-ol.
 74 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 99 mg de chlorure cui-
 10 vreau. On refroidit à 0,+5°C, puis ajoute en 30 minutes 42,2 cm³
 de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite pendant
 30 minutes à 0,+5°C, verse dans une solution aqueuse saturée de
 chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique
 avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche
 15 et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice
 en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (9-1) à 1
 pour mille de triéthylamine. On obtient 3,5 g de produit attendu.
 F = 262°C.

$[\alpha]_D^{25} = -64^{\circ} + 1,5^{\circ}$ (c = 1% chloroforme).

20 On isole également 0,66 g de l'isomère 5 β OH correspondant.
 F = 210°C. $[\alpha]_D^{25} = +32,5^{\circ} + 1^{\circ}$ (c = 0,8% chloroforme).

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -(3-diméthylaminophényle) 17 α -(prop-1-ynyl)
estra 4,9-diène-3-one.

On mélange sous gaz inerte 3,3 g du produit obtenu au stade
 25 A avec 100 cm³ de méthanol, refroidit à 0,+5°C et ajoute 10 cm³
 d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure à 0,+5°C,
 ajoute 200 cm³ d'oxyde de diéthyle, puis 200 cm³ d'une solution
 0,25 M de bicarbonate de sodium. On agite pendant 5 minutes, dé-
 cante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique
 30 avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore
 le solvant. On obtient 3 g de produit que l'on chromatographie
 sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3).
 On isole 1,43 g de produit attendu amorphe.

$[\alpha]_D^{25} = +43^{\circ} + 2,5^{\circ}$ (c = 1% chloroforme).

35 Exemple 20 : N-oxyde de 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényle)
17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one.

On mélange 1,5 g de produit obtenu à l'exemple 4, avec 30
 cm³ de chlorure de méthylène. On refroidit à 0,+5°C et ajout en
 10 minutes une solution de 0,71 g d'acide métachloroparbenzoïque
 40 (à 85%) dans 14,2 cm³ de chlorure de méthylène. On agite à 0,+5°C

pendant 1 heure. verse dans 100 cm³ une solution de sulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution 0,5 M de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On dissout le résidu dans 20 cm³ de chlorure de méthylène et ajoute 20 cm³ de diisopropyle. On amorce la cristallisation, laisse au repos, essore les cristaux formés et les sèche. On obtient 1,4 g de produit attendu. F = 210°C.

$[\alpha]_D^{25} = +73,5^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1% chloroforme).

10 Exemple 21 : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 β -hydroxy estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange 1 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 20 cm³ de tétrahydrofurane à 10% d'eau. Après dissolution, on ajoute 106 mg de borohydrure de sodium, agite pendant 15 1 heure, verse dans 200 cm³ d'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On obtient 1,5 g de produit 5 α -17 β -dihydroxy.

On introduit 0,63 g de produit obtenu ci-dessus dans un 20 mélange de 12 cm³ de méthanol et 2,4 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 1 heure 30 à température ambiante, verse dans une solution de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le 25 résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4). On triture le résidu dans l'éther de pétrole, l'essore et obtient 0,38 g de produit attendu. F = 130°C.

$[\alpha]_D^{25} = +277^\circ \pm 5^\circ$ (c = 0,5% chloroforme).

30 Exemple 22 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -(prop-2-ényl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -(prop-2-ényl) estr-9-ène 5 α -17 β -diol.

Dans 55,5 cm³ d'une solution 0,7 M de bromure d'alllyl magnésium dans l'éther, on introduit sous gaz inerte à 20°C en 15 35 minutes, une solution de 3,5 g du produit obtenu au stade A de l'exemple 7 dans 35 cm³ de tétrahydrofurane. On agite à 20°C pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche 40 et évapore le solvant. On dissout le résidu obtenu dans 10 cm³

de chlorure de méthylène. On y ajoute 15 cm³ d'oxyde de diisopropyle, concentre, puis laisse au repos. On essore les cristaux formés, les rince à l'oxyde de diisopropyle, les séche et obtient 2,76 g de produit attendu. F = 198°C.

5 Analyse : C₃₁ H₄₃ NO₄ (493,69)

Calculé : C% 74,42 H% 8,78 N% 2,83

Trouvé : 74,0 8,7 2,9

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

- 10 On met en suspension 2,2 g du produit obtenu au stade A dans 66 cm³ de méthanol, puis ajoute 4,5 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite pendant 30 minutes à 20°C, ajoute 132 cm³ d'oxyde de diéthyle, puis 132 cm³ d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle.
- 15 lave avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3), reprend le produit obtenu dans un mélange de 15 cm³ d'oxyde de diisopropyle et 7,5 cm³ de chlorure de méthylène, concentre puis
- 20 laisse au repos. On essore et rince à l'oxyde de diisopropyle les cristaux obtenus, et obtient 1,365 g de produit attendu. F = 182°C.

$[\alpha]_D^{20} = +206,5^\circ + 3^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Exemple 23 : 17 β -hydroxy 11 β -[4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl]/

25 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -[4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl]/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5 α -17 β -diol.

Préparation du magnésien.

- On mélange sous gaz inerte 5,5 g de magnésium et 10 cm³
- 30 de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 1 heure 30 minutes en maintenant la température à 45/50°C, 42,8 g de 4-(N,N-diméthylaminométhyl) bromobenzène dans 190 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. Après la fin d'introduction, on maintient sous agitation pendant 1 heure. On obtient ainsi la
- 35 solution de magnésien attendue 0,85 M.

Addition sur l'époxyde.

- On mélange sous gaz inerte 10 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9,11-èn-5 α -10 α -époxy 17 β -ol,
- 200 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 0,27 g de chlorure cuivreux.
- 40 On refroidit à 0, +5°C et introduit en 1 heure 127 cm³ de

la solution de magnésien préparée ci-dessus. On agite pendant 15 minutes, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) à 1 pour mille de triéthylamine. On obtient 10,1 g de produit que l'on recristallise par dissolution dans le chlorure de méthylène et addition de quelques cm³ de méthanol puis d'oxyde de diisopropyle. Après concentration et maintien au repos pendant 6 heures, on essore le produit obtenu et obtient 7,37 g de produit attendu. $F = 186^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = -63^{\circ} \pm 2,5^{\circ}$ ($c = 0,5\%$ chloroforme).

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -[4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl]-17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On mélange sous gaz inerte 7,37 g du produit obtenu au stade A dans 147,4 cm³ de méthanol et 15 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite à 20°C pendant 1 heure, ajoute 300 cm³ d'oxyde de diéthyle et 300 cm³ d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On recristallise le produit obtenu en le dissolvant dans un mélange d'oxyde de diisopropyle et de chlorure de méthylène, puis en concentrant la solution et en laissant au repos. On essore et sèche les cristaux formés. On obtient ainsi 3,74 g de produit attendu. $F = 190^{\circ}\text{C}$.

$[\alpha]_D^{20} = +84,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,8\%$ chloroforme).

Exemple 24 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-pyrrolidinyl phényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3'-[1,2-éthane diyl bis (oxy)]-11 β -(4-pyrrolidinyl phényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn-5 α -17 β -diol.

Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4 g de magnésium et 10 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On introduit en 1 heure en maintenant la température à 45-50°C, 34 g de 4-pyrrolidinyl bromo benzène dans 140 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. La réaction a été amorcée par addition de dibromoéthane. On obtient ainsi une solution 1M de magnésien attendu.

Condensation sur l'époxyde.

On mélange sous gaz inert 8 g de 3,3'-[1,2-éthane diyl bis

(oxy)/ 5 α -10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn-3-one.
 160 cm³ de tétrahydrofur anhydre et 216 mg de chlorure de palladium
 vireux. On refroidit à 0, +5°C et introduit en 1 heure 30 minutes
 86,4 cm³ de la solution de magnésien préparée ci dessus. On agi-
 5 te pendant 1 heure, verse dans une solution aqueuse saturée de
 chlorure d'ammonium, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la pha-
 se organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure d'am-
 monium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de
 sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le résidu par
 10 chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de mé-
 thylène-acétone (95-5) à 1 pour mille de triéthylamine. On ob-
 tient ainsi 8,3 g de produit attendu que l'on recristallise
 dans un mélange chlorure de méthylène-éther isopropylique.
 F = 185°C.

15 $[\alpha]_D^{20} = -67^\circ \pm 1,5^\circ$ (c = 1% chloroforme).

Stade B : 17 α -hydroxy 11 β -(4-pyrrolidinylphényl) 17 α -(prop-1-
 ynyl) estr-4,9-dièn-3-one.

On dissout 6,4 g de produit obtenu au stade A dans 128 cm³
 de méthanol puis ajoute 13 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agi-
 20 te à 20°C pendant 1 heure, puis ajoute 256 cm³ d'oxyde de di-
 éthyle et 256 cm³ d'une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de
 sodium. On décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave la phase
 organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de so-
 dium, puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de so-
 25 dium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu
 sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthy-
 le (1-1) et obtient 5,25 g de produit attendu que l'on recris-
 tallise dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopro-
 pyle. F = 190°C.

30 $[\alpha]_D^{20} = +120^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 1,2% chloroforme).

Exemple 25 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -éthényl
 estr-4,9-dièn-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4-diméthylamino-
 phényl) 17 α -éthényl estr-9-èn-5 α -17 β -diol.

35 On mélange 3 g de produit obtenu au stade B de l'exemple 17
 avec 60 cm³ de pyridine anhydre et ajoute 0,6 g de palladium à
 5% sur carbonate de calcium. On fait passer un courant d'hydro-
 gène dans le mélange à température ambiante pendant 1 heure. On
 ssore le catalyseur, évapore le filtrat à s.c., reprend le rési-
 40 du au toluène et évapore de nouveau à sec. On obtient ainsi 2,94 g

Le produit attendu, utilisé tel quel pour la suite de la thèse. $F = 181^{\circ}\text{C}$. Le produit peut être recristallisé dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. $F = 181^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{20} = -6,5^{\circ} \pm 2^{\circ}$ ($c = 0,7\%$ chloroforme).

5 Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -éthényl estère 4,9-diène-3-one.

On mélange sous gaz inerte 2,94 g du produit obtenu au stade A avec 60 cm³ de méthanol puis ajoute 6,2 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On agite la solution à 20°C pendant 1 heure, ajoute 120 cm³ d'éther et 120 cm³ d'une solution aqueuse à 0,25 M de bicarbonate de sodium, maintient sous agitation pendant 10 minutes, décante et extrait à l'éther. On lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,25 M de bicarbonate de sodium puis avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium. On sèche et évapore le solvant. On obtient 2,65 g de produit que l'on chromatographie sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (7-3) puis que l'on cristallise dans un mélange oxyde de diisopropyle-chlorure de méthylène. On obtient finalement 1,51 g de produit attendu. $F = 150^{\circ}\text{C}$.

20 $[\alpha]_D^{20} = +24,3^{\circ} \pm 3^{\circ}$ ($c = 0,8\%$ chloroforme).

Exemple 26 : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diéthylaminophényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estère 4,9-diène-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4-diéthylaminophényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α -17 β -diol.

25 Formation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 3,9 g de magnésium dans 10 cm³ de tétrahydrofurane. On ajoute goutte à goutte 34,2 g de 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène dans 110 cm³ de tétrahydrofurane en maintenant la température à environ 35°C. On obtient une solution 1M du magnésien attendu.

Condensation.

On dissout 7,4 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α -10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) ène 17 β -ol dans 150 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute 0,25 g de chlorure cuivreux. On agite à 0, +5°C sous gaz inerte et ajoute lentement 80 cm³ de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On maintient pendant 17 heures sous agitation à 20°C, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore le solvant. On empâte le résidu à l'éther de

pétrole puis le traite au charbon actif dans l'éther. Le produit cristallise dans l'éther isopropylique. On obtient ainsi le produit attendu.

$[\alpha]_D^{20} = -61^\circ + 2.5^\circ$ ($c = 0.7\%$ chloroforme).

- 5 Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -(4-diéthylaminophényl) 17 α -(prop-1-ynyl) estère 4,9-diène-3-one.

A une solution de 3,12 g de produit obtenu au stade A dans 45 cm³ de méthanol, on ajoute 8 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et agite à 20°C sous gaz inerte pendant 45 minutes. On verse dans l'eau, neutralise par addition d'hydroxyde de sodium 2N, extrait au chlorure de méthylène, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange benzène-acétate d'éthyle (1-1) et obtient 1,34 g de produit attendu.

- 15 $[\alpha]_D^{20} = +144,5^\circ + 3^\circ$ ($c = 0,8\%$ chloroforme)

Analvse : C₃₁ H₃₉ NO₂ (457,63)

Calculé : Cx 81,36 Hx 8,59 Nx 3,06

Trouvé : 81,7 8,8 2,09

Le 4-(N,N-diéthylamino) bromo benzène utilisé au départ du stade A a été préparé comme suit.

A une solution de 86 g de N,N-diéthylaniline dans 400 cm³ d'acide acétique, on ajoute goutte à goutte 93 g de brome. Après la fin de l'introduction, on verse dans un mélange eau-glace, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, la sèche et évapore le solvant. On obtient 125 g de produit attendu. Eb: 0,6 = 97°C.

Exemple 27 : 17 β -hydroxy 11 β -[4-(méthyl(3-méthylbutyl)amino)phényl] 17 α -(prop-1-ynyl) estère 4,9-diène-3-one.

- 30 Stade A : 3,3-[1,2-éthane diyl bis (oxy)] 11 β -[4-(méthyl(3-méthylbutyl) amino) phényl] 17 α -(prop-1-ynyl) estère-9-ène 5 α -17 β -diol.
Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 4,12 g de magnésium et 10 cm³ de tétrahydrofuranne. On introduit quelques cm³ de N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzénamine en solution dans le tétrahydrofuranne et amorce la réaction par addition de 0,2 cm³ de 1,2-dibromoéthane. On ajoute ensuite en 40 minutes le reste de la solution de N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo benzénamine dans le tétrahydrofuranne anhydre (32,6 g dans 90 cm³). On laisse ensuite revenir à température ambiante puis maintient sous agi-

tation pendant 1 h ur . On obti nt ainsi une solution magnésien att ndu.

Condensation.

On mélange 8 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5-
5 époxy 17 α -(pr p-1-ynyl) estr-9 (11) en 17 β -ol avec 90 cm³ de tétrahydrofurane anhydre et 3,77 g de chlorure cuivreux. On agite pendant 20 minutes à +5°C sous gaz inerte, puis ajoute 100 cm³ de la solution de magnésien préparée ci-dessus. On verse ensuite le mélange dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther additionné de triéthylamine puis au chlorure de méthylène additionné de triéthylamine. On lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore à sec. On obtient 31,2 g de produit attendu, utilisé tel quel pour le stade suivant. On
10 peut purifier le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone-triéthylamine (96,5-4,5-0,5).

$n_D^{20} = -59,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,7% chloroforme).

20 Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -/4-/méthyl (3-méthylbutyl) amino/ phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-dièn-3-one.

On dissout 26 g de produit obtenu au stade A dans 200 cm³ de méthanol puis ajoute 52 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. Après 1 heure sous agitation, on verse le mélange dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, puis au
25 chlorure de méthylène, lave les phases organiques réunies avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On purifie le produit par chromatographie sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (92-8) et obtient 3,23 g de produit attendu.

30 $n_D^{20} = +125^\circ \pm 3,5^\circ$ (c = 0,6% chloroforme).

Analyse : C₃₃ H₄₃ NO₂ (485,71)

Calculé : C% 81,6 H% 8,92 N% 2,88

Trouvé : 81,4 9,0 2,7

L'amine utilisée au départ du stade A a été préparé comme
35 suit.

Stade a : N-méthyl N-(3-méthylbutyl) aniline.

On mélange 86 g de N-méthyl aniline, 500 cm³ de benzène anhydre et 81 g de triéthylamine anhydre. On ajoute goutte à goutte 121 g de bromure d'isoamyle, port au reflux pendant
40 100 heures. On filtre le mélange, lave le filtrat à l'eau, sèche

et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient le produit attendu. Eb 18 = 132°C.

Stade b : N-méthyl N-(3-méthylbutyl) 4-bromo aminobenzène

On mélange 64 g de produit obtenu au stade a avec 100 g d'acide acétique, puis ajout goutte à goutte en 1 heure environ 15°C, 58 g de brome en solution dans 60 cm³ d'acide acétique. On porte la température à 80°C, agite pendant 8 heures, verse ensuite dans l'eau glacée, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution de bicarbonate de sodium puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 70 g de produit attendu. Eb 0,5 = 119°C.

Exemple 28 : 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estro 4,9-diène-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -/4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-ène 5 α 17 β -diol.
Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 2 g de magnésium et 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On introduit ensuite en 45 minutes en laissant la température s'élever jusqu'à 56°C une solution de 20 g de 4-(N,N-diméthylaminoéthylthio) 1-bromo benzène dans 40 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On a amorcé la réaction par addition de 1,2-dibromoéthane. On laisse ensuite revenir à 20°C puis maintient sous agitation pendant 45 minutes sous gaz inerte. On obtient ainsi une solution 1,05 M du magnésien attendu.

25 Condensation.

On refroidit à -20°C sous gaz inerte 38 cm³ de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On y ajoute 1,730 g de chlorure cuivreux, maintient sous agitation pendant 20 minutes puis ajoute 5 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α -10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11) èn 17 β -ol dans 50 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On maintient à 20°C sous gaz inerte pendant 2 heures 45 minutes. On verse le mélange dans 600 cm³ d'eau glacée, contenant 60 g de chlorure d'ammonium. On maintient sous agitation pendant 45 minutes, décante, extrait la phase aqueuse par de l'oxyde de diéthyle additionné de triéthylamine, lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur alumine en éluant au mélange chlorure de méthylène-acétone (95-5) et obtient 10,3 g de produit attendu.

40 Spectr IR.

Absorption à 3600 cm^{-1} (OH), 2940 cm^{-1} (C-H) (bandes aromatiques)
(CO et CO conjugué) 1615 et 1490 cm^{-1} (bandes aromatiques).

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -[4-(N,N-diméthylaminoéthyl)-17 α -(prop-1-ynyl)]-estra-4,9-dièn-3-one.

- 5 On mélange sous gaz inerte 10,3 g de produit obtenu au stade A avec 72 cm³ de méthanol puis ajoute 20,6 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation à 20°C pendant 1 heure 15 minutes, neutralise par addition d'une solution aqueuse saturée de bicarbonate de sodium, ajoute 200 cm³ d'oxyde de diéthyle, décante, extrait à l'oxyde de diéthyle, lave les phases organiques réunies par une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et concentre à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (9-1) et obtient 3 g de produit attendu que l'on cristallise par empâtage dans l'oxyde de diisopropyle. F = 145°C.

$[\alpha]_D^{25} = +125^\circ \pm 2^\circ$ (c = 1% chloroforme).

L'amine utilisée au départ du stade A a été préparée comme suit.

- On dissout 20 g de soude en pastilles dans 500 cm³ d'éthanol.
- 20 On dissout par ailleurs 23,5 g de chlorhydrate de chloroéthyl-diméthylamine dans 75 cm³ d'éthanol, puis ajoute 160 cm³ de la solution de soude préparée ci-dessus. On dissout par ailleurs 30 g de parabromothiophénol dans 100 cm³ d'éthanol puis ajoute 160 cm³ de la solution de soude préparée ci-dessus. On ajoute ensuite en
- 25 2 minutes à 20°C, la solution d'amine préparée ci-dessus. On porte au reflux pendant 3 heures, évapore le solvant, ajoute de l'eau, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse 0,1 N de soude puis à l'eau, sèche et évapore le solvant. On distille le résidu et obtient 35,5 g de
- 30 produit attendu. Eb 0,1 = 110°C.

Exemple 29 : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 β -hydroxy 21-(triméthylsilyl) (17 α) 19-nor pregn-4,9-dièn-20-yn-3-one.

- Stade A : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 21-(triméthylsilyl) (17 α) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 α -
- 35 17 β -diol.

- On mélange sous gaz inerte 13 cm³ d'une solution 1,6M de bromure d'éthyl magnésium dans le tétrahydrofurane, avec 13 cm³ d tétrahydro furane anhydre. On agit pendant 5 minutes à 0,+5°C puis ajout g utt à goutte 3,4 cm³ de triméthylsilyl acétylène.
- 40 On laisse remonter la température à 20°C et poursuit l'agitation

pendant 20 minutes, puis introduit goutte à goutte dans 100 ml de tétrahydrofur anhydre. On maintient pendant 1 heure à température ambiante sous agitation, verse dans une solution aqueuse de chlorure d'ammonium, agite pendant 10 minutes à température ambiante, extrait au chlorure de méthylène, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 680 mg de produit attendu.

$[\alpha]_D^{25} = -76,5^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,5% chloroforme).

Stade B : 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 β -hydroxy 21-(triméthylsilyl) (17 α) 19-norpregna 4,9-diène-20-yn-3-one.

On mélange 562 mg du produit obtenu au stade A avec 15 cm³ de méthanol et 1 cm³ d'acide chlorhydrique 2N. On maintient sous agitation à température ambiante pendant 40 minutes, verse dans une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, extrait à l'éther, lave la phase organique avec une solution aqueuse saturée de chlorure de sodium, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange éther de pétrole-acétate d'éthyle (6-4) et obtient 364 mg de produit attendu.

$[\alpha]_D^{25} = +97,5^\circ \pm 3^\circ$ (c = 0,35% chloroforme).

Analyse : C₃₁ H₄₁ NO₂Si (487,76)

Calculé : C% 76,33 H% 8,47 N% 2,87

25 Trouvé : 76,4 8,7 2,8

Exemple 30 : N-oxycide de 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-diméthylaminométhyl) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estère 4,9-diène-3-one.

On dissout 1,4 g de produit obtenu à l'exemple 23 dans 28 cm³ de chlorure de méthylène puis introduit en 15 minutes à 0, +5°C une solution de 0,64 g d'acide métachloroperbenzoïque dans 12,8 cm³ de chlorure de méthylène. On agite pendant 1 heure à 0, +5°C puis verse dans une solution aqueuse 0,2N de thiosulfate de sodium, décante, extrait au chlorure de méthylène, lave par une solution aqueuse de bicarbonate de sodium, sèche et évapore à sec. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange chlorure de méthylène-méthanol (8-2) et obtient 1,28 g de produit attendu que l'on dissout dans un mélange chlorure de méthylène-oxyde de diisopropyle. On essore les cristaux formés, les sèche et obtient 1,075 g de produit attendu. F = 215°C.

40 $[\alpha]_D^{25} = +74,5^\circ \pm 2,5^\circ$ (c = 0,7% chloroforme).

Exemple 31 : Hémifumarate du 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estre 4,9-diène-3-one

On mélange 1,44 g du produit obtenu à l'exemple 11 avec 2,88 cm³ d'éthanol puis ajoute un mélange de 0,378 g d'acide fumarique dans 4,54 cm³ d'éthanol. On agit la suspension pendant 30 minutes à 60°C, laisse la température revenir à 20°C et maintient sous agitation. On évapore le solvant, reprend le résidu à l'éther, essore, sèche et obtient 1,70 g de produit attendu. F = 160°C.

10 $n_D^{20} = +70,5^\circ + 2,5^\circ$ (c = 0,8% chloroforme).

Exemple 32 : 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estre 4,9-diène-3-one.

Stade A : 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α -17 β -diol.

15 Préparation du magnésien.

On mélange sous gaz inerte 5 g de magnésium avec 15 cm³ de tétrahydrofurane anhydre. On ajoute goutte à goutte une solution de 52 g de 4-bromo N,N-dipropylaniline dans 110 cm³ de tétrahydrofurane en maintenant la température à 10°C. On obtient ainsi une solution 1,1 M de magnésien attendu.

Condensation.

On mélange sous gaz inerte une solution de 5,55 g de 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α -10 α -époxy 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9 (11)-èn 17 β -ol obtenu au stade A de l'exemple 7 avec 200 mg de chlorure cuivreux. On agite à 0, +5°C, puis ajoute en 15 minutes 50 cm³ de la solution de magnésien obtenue ci-dessus. On agite ensuite pendant 1 heure à 20°C, verse dans une solution aqueuse saturée de chlorure d'ammonium, extrait à l'éther, sèche la phase organique et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (7-3) et obtient 6,3 g de produit attendu.

$n_D^{20} = -56^\circ + 2^\circ$ (c = 0,8% chloroforme).

Analyse : C₃₅ H₄₉ NO₄ (547,75)

Calculé : C% 76,74 H% 9,02 N% 2,56

35 Trouvé : 76,6 9,2 2,5

Stade B : 17 β -hydroxy 11 β -/4-(N,N-dipropylamino) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estre 4,9-diène-3-one.

A une solution de 5,83 g de produit obtenu au stade A dans 80 cm³ de méthanol on ajoute 10 cm³ d'acide chlorhydrique 2N et agit à 20°C pendant 50 minutes. On neutralise par addition de

soude N, évaporé le solvant sous pression réduite et le résidu au chlorure de méthylène. On lave la phase organique, sèche et évapore le solvant. On chromatographie le résidu sur silice en éluant au mélange toluène-acétate d'éthyle (75/25) et on obtient 3,81 g de produit attendu.

Spectre IR (chloroforme)

Absorption à 3600 cm^{-1} (OH), 1654 cm^{-1} (C=O), $1610-1595-1558$ et 1517 cm^{-1} ($\Delta 4,9$ + bandes aromatiques), 2240 cm^{-1} (C≡C).

Les produits ci-après constituent des exemples d'autres

- 10 produits pouvant être obtenus par le procédé de l'invention :
 - la 11β -/4-(N-éthyl N-méthylamino) phényl/ 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one ($F = 174^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +149^\circ \pm 2,5^\circ$ ($c = 1\%$ CHCl_3))
 - la 17β -hydroxy 11β -/N-méthyl 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one ($F = 176^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +133^\circ \pm 3^\circ$ -
 - 15 $c = 0,8\%$ CHCl_3):
 - le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène- 17β -ol, isomère Z ($F = 260^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +141^\circ \pm 3,5^\circ$ -
 - $c = 0,8\%$ CHCl_3):
 - le 11β -(4-diméthylaminophényl) 3-hydroxyimino 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène- 17β -ol (isomère E) ($F = 220^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +164^\circ \pm 3,5^\circ$ -
 - 20 $c = 0,8\%$ CHCl_3):
 - le N-oxyde de 17β -hydroxy 11β -(4-pyrrolidylphényl) 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one ($F = 220^\circ\text{C}$; $\alpha_D = +88^\circ \pm 2,5^\circ$ - $c = 0,75\%$ CHCl_3):
 - la 17β -hydroxy 11β -/4-N-méthyl N-(1-méthyléthyl) aminophényl/
 - 25 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one ($\alpha_D = +140^\circ \pm 3,5^\circ$ -
 - $c = 0,5\%$ CHCl_3):
 - le N-oxyde de 11β -/4-(N,N-diméthylaminoéthoxy) phényl/ 17β -hydroxy 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one ($\alpha_D = +60,5^\circ$ -
 - $c = 1,2\%$ CHCl_3):
 - 30 - le N-oxyde de 17β -hydroxy 11β -/(N-méthyl) 2,3-dihydro 1H-indol-5-yl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one ($\alpha_D = +103^\circ \pm 2,5^\circ$ -
 - $c = 0,8\%$ CHCl_3):
 - la 17β -hydroxy 11β -/4-(N-méthyl N-triméthylsilylméthyl) aminophényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one;
 - 35 - la 17β -hydroxy 11β -/4-(N-méthyl N-diméthylaminoéthyl) aminophényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one;
 - la 17β -hydroxy 11β -/4-(N-méthyl pipérazin-1-yl) phényl/ 17α -(prop-1-ynyl) estra 4,9-diène-3-one;
 - la 17-hydroxyimino 11β -(4-diméthylaminophényl) estra 4,9-diène-
 - 40 3-one. ($\alpha_D = +207,5^\circ \pm 3,5^\circ$ ($c = 1\%$ CHCl_3)):

- le 3(E)-hydroxyimino 17-hydroxyimino 11 β -(4-diméthylamino) estro 4,9-diène-3-one ($\mu_D = +195^\circ \pm 3^\circ - c = 1.8 \text{ CHCl}_3$)
 - le 3(Z)-hydroxyimino 17-hydroxyimino 11 β -(4-diméthylamino) estro 4,9-diène-3-on ($\mu_D = +163^\circ \pm 2.5^\circ - c = 0.6 \text{ CHCl}_3$)

5 ETUDE PHARMACOLOGIQUE

Etude de l'activité des produits sur les récepteurs hormonaux

Récepteur minéralocorticoïde du rein du rat.

- Des rats mâles Sprague-Dawley EOPS, pesant 140 à 160g, surrénalectomisés depuis 4 à 8 jours sont sacrifiés et leurs
 10 reins sont perfusés in situ avec 50 ml d'un tampon Tris 10m M-Saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4. Les reins sont ensuite prélevés, décapsulés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 3 ml de tampon). L'homogénat est centrifugé pendant 10 mn à 800 g, à 0°C.
- 15 Afin d'éliminer la fixation de l'aldostérone tritiée sur le récepteur glucocorticoïde, le 11 β , 17 β dihydroxy 21-méthyl pregna 1,4,6-trien 20-yn 3-one stéroïde se fixant uniquement sur le récepteur glucocorticoïde est additionné au surnageant à la concentration finale de 10^{-6} M . Ce surnageant
 20 est ultracentrifugé à 105 000 g pendant 60 mn à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi, obtenu, sont incubées à 0°C avec une concentration constante (T) d'aldostérone tritiée en présence de concentrations croissantes (0-2500. 10^{-9} M) d'aldostérone froide ou du produit froid à
 25 étudier. Après un temps (t) d'incubation, la concentration d'aldostérone tritiée liée (B) est mesurée par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur androgène de la prostate de rat

- Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g
 30 sont castrés. 24 heures après la castration, les animaux sont sacrifiés; les prostatas sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM, saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 5 ml de TS).
- 35 L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 60 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant deux heures avec une concentration constante (T) de produit P (17 β -hydroxy-17 α -méthyl-estro-4,9,11-trien-3-on) en présence de concentrations croissantes
 40 (0 - 1000 10^{-9} M) soit de P froid, soit de testostérone

froide, soit du produit à tester. La concentration de produit tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur Progestogène de l'utérus de lapine.

5 Des lapines impubères d'environ 1 kg reçoivent une application cutanée de 25 µg d'estradiol. 5 jours après ce traitement, les animaux sont sacrifiés; les utérus sont prélevés, pesés et homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans une solution tamponnée TS (Tris 10mM saccharose 0,25 M, HCl pH 7,4) (1 g de tissu pour 10
10 50 ml de TS).

L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t), avec une concentration
15 constante (T) de Produit R tritié (17,21-diméthyl 19-nor-4,9-pregnadiène-3,20-dione) en présence de concentrations croissantes (0 - 2500 . 10⁻⁹M) soit de R froid, soit de progestérone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de R tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon d'extran.

Récepteur glucocorticoïde du thymus de rat

Des rats mâles Sprague Dawley EOPS de 160 à 200 g sont surrénalectomisés. 4 à 8 jours après cette ablation, les animaux sont sacrifiés, et les thymus sont prélevés et homogéné-
25 isés à 0°C dans un tampon Tris 10mM, saccharose 0,25M, dithiothreitol 2mM, HCl pH 7,4, à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre (1 g de tissu pour 10 ml de TS). L'homogénat est ensuite ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Des aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C
30 pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) de dexaméthasone tritiée en présence de concentrations croissantes (0 - 2500 . 10⁻⁹M) soit de dexaméthasone froide, soit du produit froid à tester. La concentration de la dexaméthasone tritiée liée (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par
35 la technique d'adsorption au charbon-dextran.

Récepteur estrogène de l'utérus de souris

Des souris femelles impubères âgées de 18 à 21 jours sont sacrifiées; les utérus sont prélevés puis homogénéisés à 0°C à l'aide d'un Potter polytétrafluoroéthylène-verre dans
40 une solution tamponnée TS (Tris 10mM, saccharose 0,25M HCl

0057115

pH 7,4) (1 g de tissu pour 25 ml de TS). L'homogénat est centrifugé ultracentrifugé (105 000 g x 90 mn) à 0°C. Les aliquotes du surnageant ainsi obtenu sont incubées à 0°C pendant un temps (t) avec une concentration constante (T) d'estradiol tritié en présence de concentrations croissantes (0 - 1000.10⁻⁹M) soit d'estradiol froid, soit du produit froid à tester. La concentration d'estradiol tritié lié (B) est ensuite mesurée dans chaque incubat par la technique d'adsorption au charbon-dextran.

10 Calcul de l'affinité relative de liaison

Le calcul de l'affinité relative de liaison (ARL) est identique pour tous les récepteurs.

On trace les 2 courbes suivantes : le pourcentage de l'hormone tritiée liée $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration de l'hormone de référence froide et $\frac{B}{T}$ en fonction du logarithme de la concentration du produit froid testé.

On détermine la droite d'équation $I_{50} = (\frac{B}{T} \text{ max} + \frac{B}{T} \text{ min})/2$.

$\frac{B}{T} \text{ max}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T).

$\frac{B}{T} \text{ min}$ = Pourcentage de l'hormone tritiée liée pour une incubation de cette hormone tritiée à la concentration (T) en présence d'un grand excès d'hormone froide (2500.10⁻⁹M).

Les intersections de la droite I_{50} et des courbes permettent d'évaluer les concentrations de l'hormone de référence froide (CH) et du produit froid testé (CX) qui inhibent de 50% la liaison de l'hormone tritiée sur le récepteur.

L'affinité relative de liaison (ARL) du produit testé est déterminée par l'équation $ARL = 100 \frac{(CH)}{(CX)}$.

30 Les résultats obtenus sont les suivants :

Produit de l'exemple d'incubation à 0°C	Minéralo corticoïde			Androgène			Progestogène			Glucocorticoïde			Estrogène		
	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H	2H	4H	24H
4	-	-	0	-	-	20	-	74	-	640	-	270	265	0	-
17	-	-	0	-	-	68	-	81	-	351	-	279	235	0	-
14	-	-	-	-	-	0	-	41	-	250	-	46	94	0	-
8	-	-	0	-	-	14,7	-	81	-	268	-	212	167	0	-
10	-	-	0	-	-	32	-	78	-	467	-	254	292	0	-
11	-	-	0	-	-	9,8	-	6,3	-	8,3	-	9	14	0	-
16	-	-	1,7	-	-	29	-	129	-	166	-	283	259	0	-
12	-	-	0	-	-	2,8	-	0,6	-	0,4	-	5,3	6,2	0	-
6	-	-	0,8	-	-	7,3	-	10	-	4,3	-	171	118	0	-
20	-	-	-	-	-	2,2	-	1,1	-	2,5	-	7,8	5	0	-
22	-	-	0,3	-	-	8	-	175	-	843	-	178	221	0	-
29	-	-	0	-	-	4,6	-	15,2	-	38	-	79	104	0	-

Conclusion :

Les produits étudiés et plus particulièrement les produits des exemples 4, 17, 10, 16 et 22 présentent une affinité très marquée pour les récepteurs glucocorticoïde et progestogène ainsi qu'une légère affinité pour le récepteur androgène. Par contre, ces produits ne présentent aucune activité sur les récepteurs minéralocorticoïde et estrogène.

Des résultats obtenus, on peut conclure que les produits peuvent présenter une activité agoniste ou antagoniste des glucocorticoïdes, des progestogènes et des androgènes.

II - Etude de l'activité anti-inflammatoire du produit de l'exemple 4.

L'activité antiinflammatoire a été recherchée selon le test classique du granulome.

Dans la technique utilisée, modification de la méthode de R. MEIER et Coll. (Experientia, 1950, 6, 469), des rats Wistar conventionnels femelles, pesant de 100 à 110 g, reçoivent une implantation de deux pellets de coton de 10 mg chacun sous la peau du thorax. Le traitement sous cutané qui commence aussitôt après cette implantation, dure 2 jours à raison de 2 injections par jour; seize heures après la dernière injection, soit le troisième jour, les animaux sont sacrifiés.

Les pellets, entourés de tissu de granulome formé, sont pesés à l'état frais, puis après séjour de dix-huit heures à 60°C : le poids du granulome est obtenu par déduction du poids initial du coton.

Les thymus sont également prélevés et pesés afin de déterminer l'activité thymolytique du produit.

A la dose de 50 mg/kg administrée par voie sous-cutanée, le produit de l'exemple 4 ne montre aucun effet glucocorticoïde antiinflammatoire ou thymolytique.

III - Activité antiglucocorticoïde.

La technique utilisée découle de la méthode décrite par Daune et C 11 dans Molecular Pharmacology 13, 948 - 955 (1977) "The relationship between glucocorticoid structure and effects upon thymocytes," pour des thymocytes de souris.

Des thymocytes de rats surrenal ctomisés sont incubés à 37°C pendant 3 heures, dans un milieu nutritif contenant $5 \cdot 10^{-8} M$ de dexaméthasone, en présence ou non d'un produit à étudier à différentes concentrations. On ajoute l'uridine tritiée, et poursuit l'incubation pendant une heure. On refroidit les incubats, les traite avec une solution d'acide trichloroacétique à 5%, les filtre sur papier Whatman GF/A, les lave trois fois à l'aide d'une solution d'acide trichloroacétique à 5%. On détermine la radioactivité retenue par le filtre.

Les glucocorticoïdes et en particulier la dexaméthasone, provoquent une diminution de l'incorporation d'uridine tritiée. Les produits testés et, plus particulièrement, les produits des exemples 4, 14, 8, 10, 11, 16, 6, 20 et 22 s'opposent à cet effet.

0057115

Produit de l'exemple	$5 \cdot 10^{-8}$ Dexaméthason + Produit testé	% d'inhibition d l'effet de la Dexaméthason.
4	$10^{-8}M$	30
	$10^{-7}M$	70
	$10^{-6}M$	90
14	$10^{-8}M$	18
	$10^{-7}M$	57
	$10^{-6}M$	*
8	$10^{-8}M$	22
	$10^{-7}M$	53
	$10^{-6}M$	*
10	$10^{-8}M$	57
	$10^{-7}M$	85
	$10^{-6}M$	*
11	$10^{-8}M$	14
	$10^{-7}M$	34
	$10^{-6}M$	75
16	$10^{-8}M$	28
	$10^{-7}M$	60
	$10^{-6}M$	99
6	$10^{-8}M$	5
	$10^{-7}M$	15
	$10^{-6}M$	83
20	$10^{-8}M$	4
	$10^{-7}M$	21
	$10^{-6}M$	50
22	$10^{-8}M$	16
	$10^{-7}M$	69
	$10^{-6}M$	*

* A la dose d $10^{-6}M$, l'inhibition de l'effet de la dexaméthasone a été totale.

Il a par ailleurs été constaté qu'utilisé seul, les produits testés ne provoquent aucun effet du type glucocorticoïde.

Conclusion :

Les produits étudiés présentent une activité anti glucocorticoïde très marquée, tout en étant dépourvus d'activité glucocorticoïde.

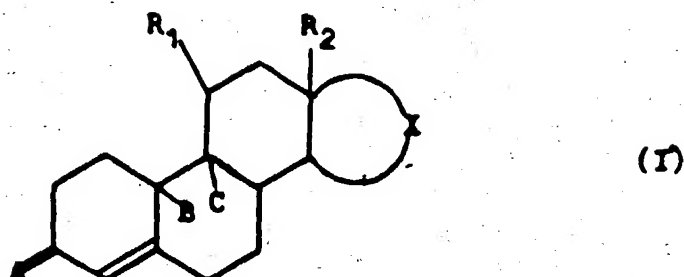
Compositions pharmaceutiques

On a préparé des comprimés répondant à la formule suivante:

Produit de l'exemple 4.....	50 mg.
10 Excipient (talc, amidon, stéarate de magnésium)	
q.s. pour un comprimé terminé à.....	120 mg.

Revendications :

1) - Les composés de formule (I)

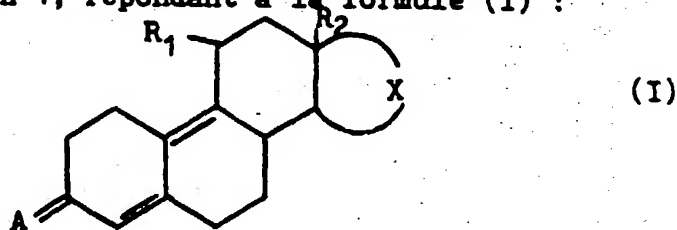


dans laquelle R_1 représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R_2 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone. X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement $C = A$ en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un

groupement $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{OH} \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{O-alc}_1 \end{array}$, $\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ \text{C} \\ | \\ \text{O-CO-alc}_2 \end{array}$, un groupement

$C = \text{NOH}$, un groupement $C = \text{NO-alc}_3$, ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides.

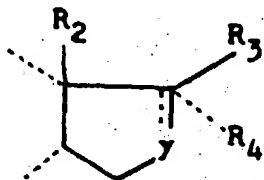
2) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I) :



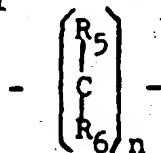
dans laquelle R_1 , R_2 , X et A sont définis comme à la revendication 1.

3) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1 ou 2, pour lesquels R_2 représente un radical méthyle.

4) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 1, 2 ou 3, pour lesquels X représente le reste d'un cycle de formule :

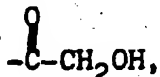


10 dans lequel R_2 conserve la même signification que dans la revendication 1, 2 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical



dans lequel n re-

présente le nombre 1 ou 2, R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R_6 , identique ou différent de R_5 , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R_5 et peut également représenter un radical hydroxyle, R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, $Oalc_4$, $O-CO-alc_5$, alc_4 et alc_5 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkényle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical

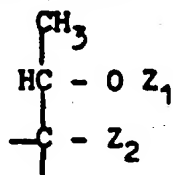


soit un radical $-COCH_2OCOalc_6$, dans lequel alc_6 représente un radical alkyl renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $CO-CO_2H$, ou

CO-CO₂-alc₇ dans lequel alc₇ représente un radical alkyl renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical



soit un radical -C=O, dans lequel alc₈ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical -C≡N, soit R₃ et R₄ forment ensemble un radical



dans lequel Z₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z₂ un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

5) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 4, pour lesquels le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.

6) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 5, pour lesquels C = A représente un groupement oxo.

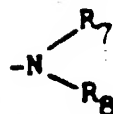
7) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 6, pour lesquels R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

8) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels R₁ représente un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote.

9) Les composés de formule (I') tels que définis à la revendication 7, pour lesquels R₁ représente un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

10) Les composés de formule (I') tels que définis à la reven-

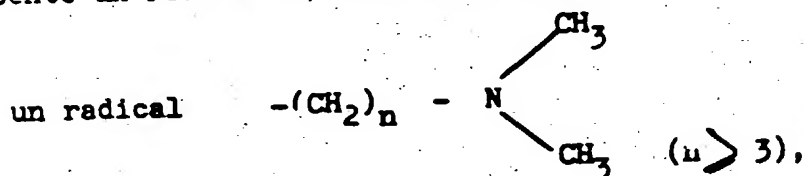
dication 7, pour lesquels R_1 représentent un radical aralkyle portant une fonction amine



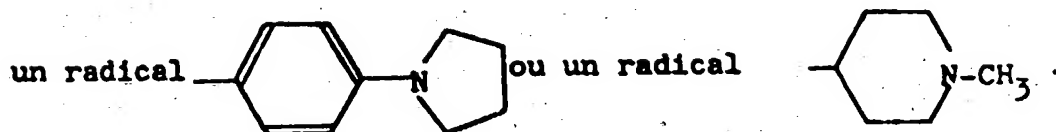
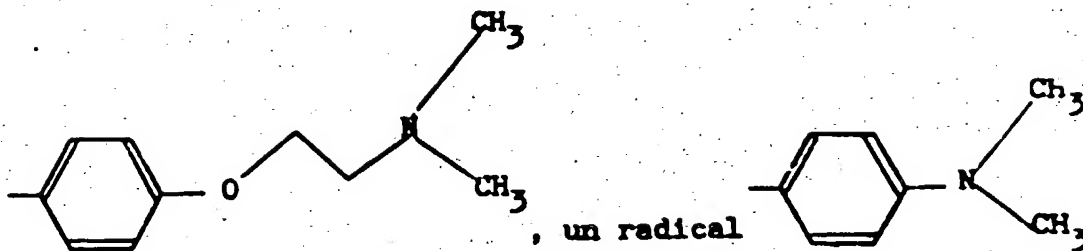
dans laquelle R_7 et R_8 représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle

comportant au moins un atome d'azote.

11) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 10, pour lesquels R_1 représente un radical 2,3 ou 4-pyridyle,



15 un radical :



12) Les composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 11, dans lesquels R₁ comporte un atome d'azote oxydé.

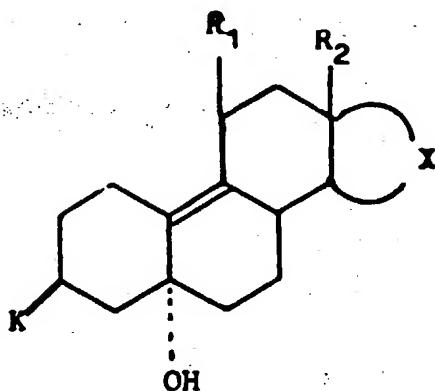
13) L'un quelconque des composés de formule (I') dont les suivants :

- 11β-(4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl)/17β-hydroxy 17α-(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- 11β-(4-diméthyl amino phényl)17β-hydroxy 17α-prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- N-oxyde du 21-chloro 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) (17α)19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one ;
- N-oxyde du 21-chloro 9α,10α-époxy 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)(17α)19-nor pregn-4-èn 20-yn-3-one ;
- 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl) 17α-(prop-2-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- N-oxyde de 17β-hydroxy 11β-(4-diméthylaminophényl)17α-(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one.

14) A titre de médicaments, les composés définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, pharmaceutiquement acceptables, ainsi que leurs sels d'addition avec les acides pharmaceutiquement acceptables.

15) Les compositions pharmaceutiques renfermant comme principe actif au moins un médicament défini à la revendication 14.

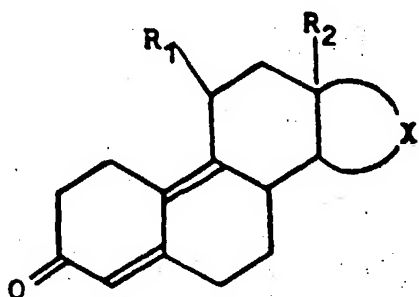
16) - Procédé de préparation des composés de formule (I') tels que définis à l'une quelconque des revendications 1 à 13, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :



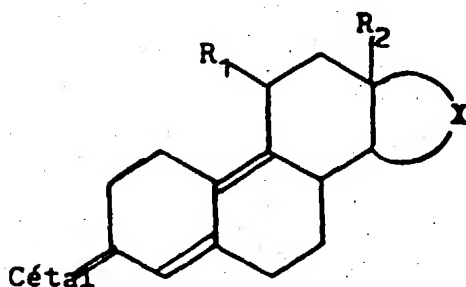
(II)

dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme d'acétal, de thiocétal, d'oxime ou d'méthylloxime,

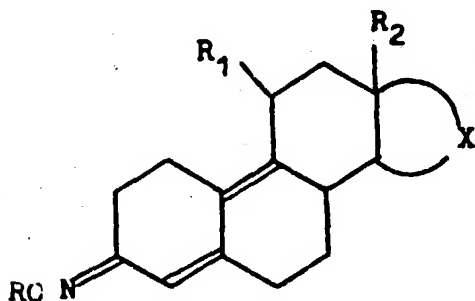
R_1 , R_2 et X conservent la même signification que dans la revendication 1, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction céton, pour obtenir un composé de formule (I'_A) :

(I'_A)

que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de catalisation pour obtenir le composé de formule (I'_B) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

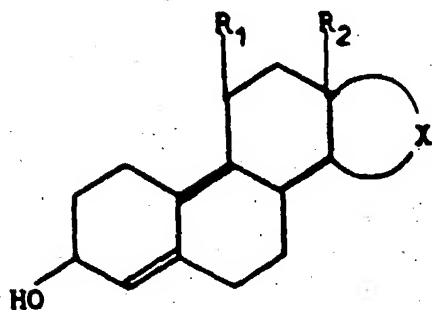
(I'_B)

soit à l'action de l'hydroxylamine $NH_2 OH$ libre, ou bloquée sous forme $NH_2 O-alc_3$ dans laquelle alc_3 conserve sa signification de la revendication 1, pour obtenir le composé de formule (I'_C) :

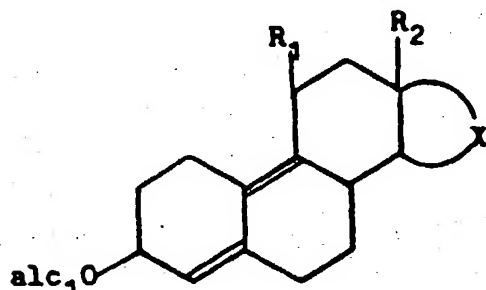
(I'_C)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alc_3 .

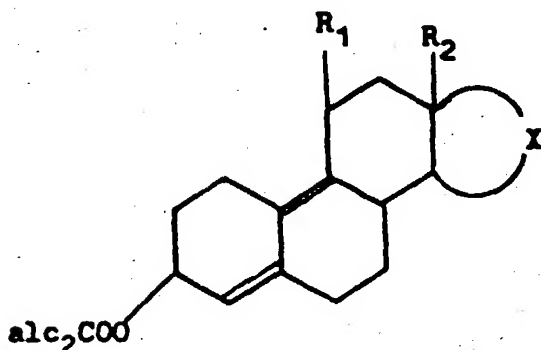
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'_D)

(I'_D)

- 5 que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérisation susceptible d'introduire le radical alc₁, pour obtenir un composé de formule (I'_E)

(I'_E)

- ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible
10 d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification de la revendication 1, pour obtenir un composé de formule (I'_F) :

(I'_F)

- ou, composé de formule (I'_A), que l'on transforme, le cas
15 échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel

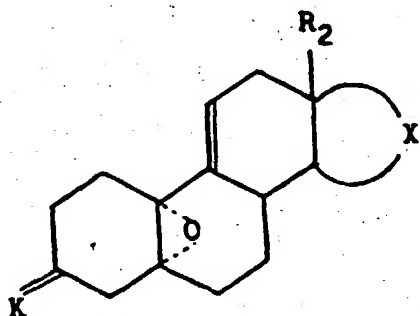
C=A représente un groupement CH_2 et, composé de formule:

(I'A), (I'B), (I'C), (I'D), (I'E) ou (I'F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir

- 5 soit, si le radical R_1 comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 118 un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R_1 ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un
- 10 pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R_1 comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement au niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R_1 et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour
- 15 obtenir un sel.

17) - Procédé de préparation selon la revendication 16, caractérisé en ce que le composé de départ utilisé est un composé dans lequel X est défini comme dans la revendication 4.

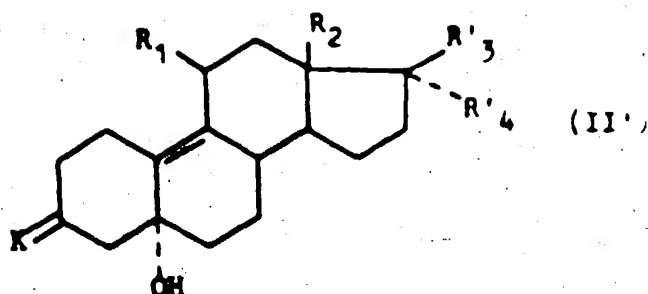
- 20 18) - Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III)



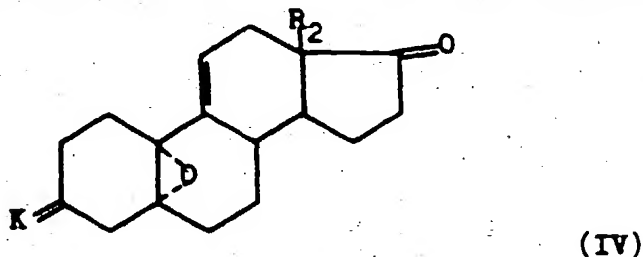
(III)

- à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(\text{R}_1)_2 \text{Cu Li}$, de formule $\text{R}_1 \text{Mg Hal}$ et de formule $\text{R}_1 \text{Li}$, dans laquelle R_1 conserve la même signification que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

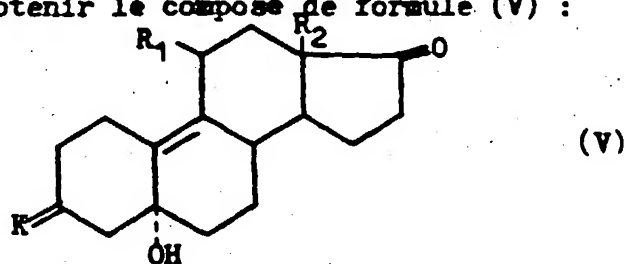
- 30 19) Procédé selon la revendication 16 ou 17, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),



dans lequel R_1 , R_2 et K sont définis comme dans la revendication 16, R'_3 représente un radical hydroxy ou un radical OR_6 , dans lequel R_6 représente le reste alc_4 d'un groupement éther ou $COalc_5$ d'un groupement ester, alc_4 et alc_5 étant définis
 5 comme à la revendication 4 et R'_4 représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de formule (IV) :



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(R_1)_2CuLi$, de formule R_1MgHal et de
 formule R_1Li , dans laquelle R_1 et Hal sont définis comme à la revendication 18, le cas échéant, en présence d'halogénure
 15 cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy
 20 17 α -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organo-métallique tel qu'un lithi n ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le

composé 17 β -cyano 17 α -hydroxy correspondant, dont on retire la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organométallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17 α -hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17 α -substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

20) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (II) définis à la revendication 16.

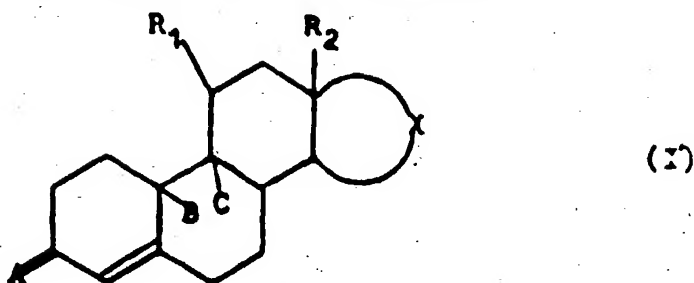
21) A titre de produits industriels nouveaux, les composés de formule (V) définis à la revendication 19.

22) A titre de produits industriels nouveaux, les produits dont les noms suivent :

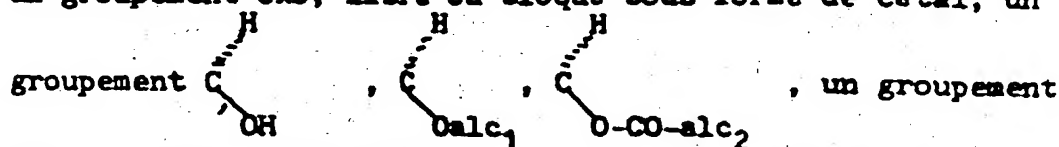
- le 11 β -[4-(triméthylsilyl) phényl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol.
- 20 - le 11 β -(4-pyridyl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol.
- le 11 β -[3-(N,N-diméthylamino) propyl/ 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol,
- le 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/
- 25 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol.
- le 3,3-/éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -[4-(N,N-diméthylaminoéthyl-oxy) phényl/ 17 α -(prop-1-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol.
- le 21-chloro 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 11 β -(4-diméthylaminophényl) (17 α) 19-nor pregn-9-èn-20-yn 5 α ,17 β -diol.
- 30 - le 11 β -(4-diméthylaminophényl) 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 17 α -(prop-2-ynyl) estr-9-èn 5 α ,17 β -diol.
- la 3,3-/1,2-éthane diyl bis (oxy)/ 5 α , 10 α -époxy 17 α -[1-propynyl/ estr-9(11)-èn 17 β -ol.

Rev ndications :

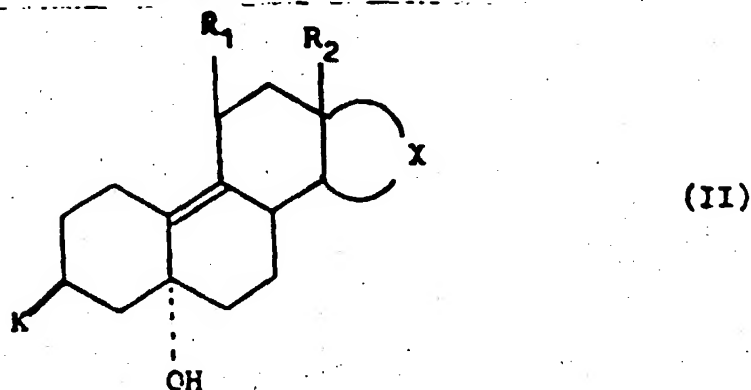
1.- Procédé d préparation des composés de formule (I) :



dans laquelle R_1 représente un radical organique renfermant de 1 à 18 atomes de carbone, contenant au moins un atome d'azote, de phosphore ou de silicium, l'atome immédiatement adjacent au carbone en 11 étant un atome de carbone, R_2 représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 8 atomes de carbone. X représente le reste d'un cycle pentagonal ou hexagonal éventuellement substitué et éventuellement porteur d'insaturation, le groupement C = A en position 3 représente un groupement oxo, libre ou bloqué sous forme de cétal, un



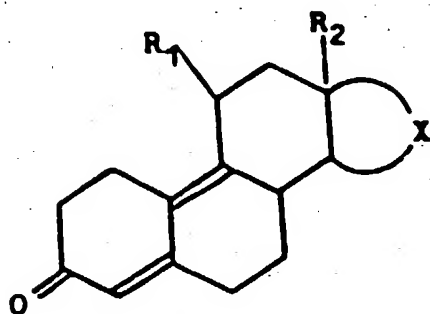
C=NOH, un groupement C=NO- alc_3 , ou un groupement CH_2 , alc_1 , alc_2 et alc_3 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un groupement aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone et B et C forment ensemble une double liaison ou un pont époxyde, ainsi que de leurs sels d'addition avec les acides, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d' xime ou de méthyloxime.

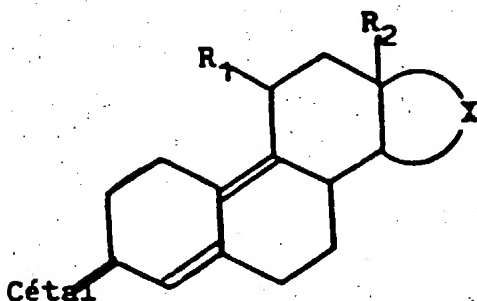
R_1 , R_2 et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule (I'_A) :

5

(I'_A)

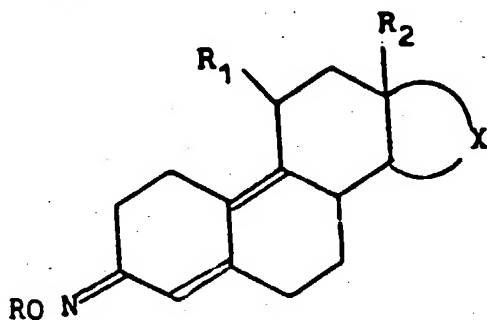
que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de cétalisation pour obtenir le composé de formule (I'_B) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

10

(I'_B)

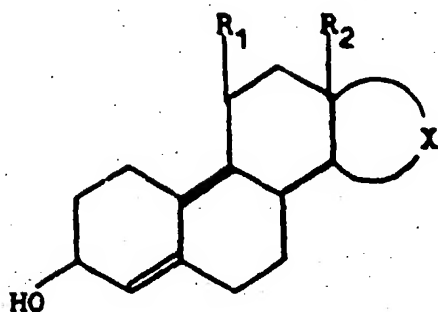
soit à l'action de l'hydroxylamine $NH_2 OH$ libre, ou bloquée sous forme $NH_2 O-alc_3$ dans laquelle alc_3 conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I'_C) :

15

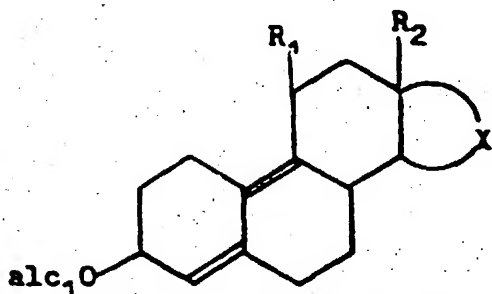
(I'_C)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupe alc_3 ,

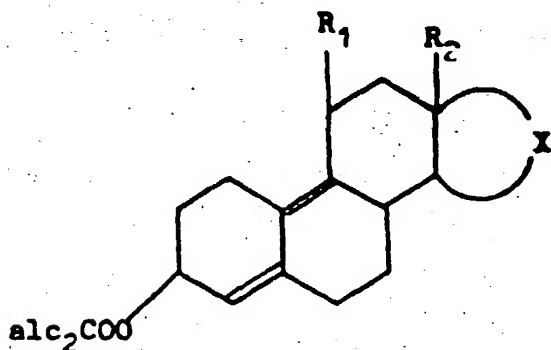
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétone pour obtenir le composé de formule (I'_D)

(I'_D)

5 que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérisation susceptible d'introduire le radical alc₁ pour obtenir un composé de formule (I'_E)

(I'_E)

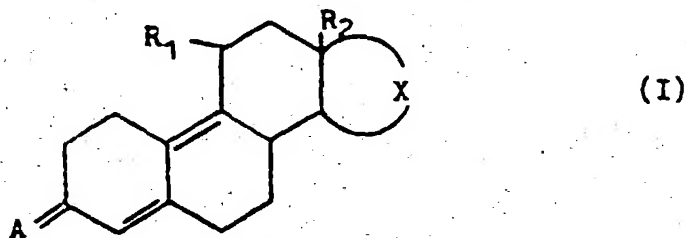
ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible
10 d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (I'_F) :

(I'_F)

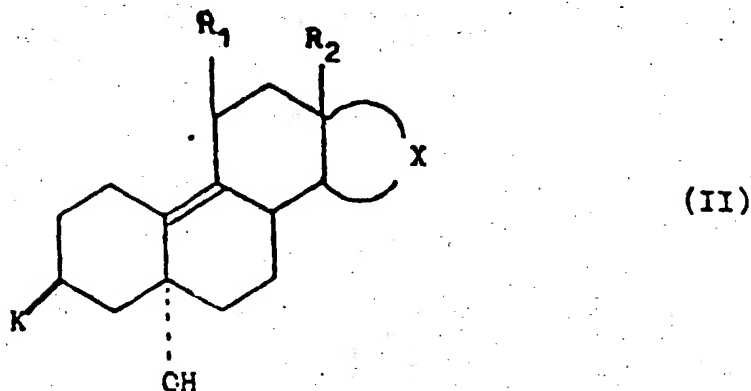
ou, composé de formule (I'_A), qu'on transforme, le cas
15 échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel

C=A représente un groupement CH_2 et, composé de formules (I'_A) , (I'_B) , (I'_C) , (I'_D) , (I'_E) ou (I'_F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel, ou à l'action d'un agent d'oxydation, pour obtenir

- soit, si le radical R_1 comporte un atome d'azote, un dérivé comportant en 11 β un radical dont l'atome d'azote est oxydé et dans lequel les radicaux B et C forment éventuellement un pont époxyde, soit, si le radical R_1 ne comporte pas d'atome d'azote, un dérivé dans lequel les radicaux B et C forment un pont époxyde, et, composé dans lequel à la fois le radical R_1 comporte un atome d'azote oxydé et B et C forment ensemble un pont époxyde que, le cas échéant, l'on réduit sélectivement un niveau de l'atome d'azote oxydé contenu dans le radical R_1 et que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel.
- 2.- Procédé selon la revendication 1, pour la préparation des composés de formule (I') , tels que définis à la revendication 1, répondant à la formule (I) :



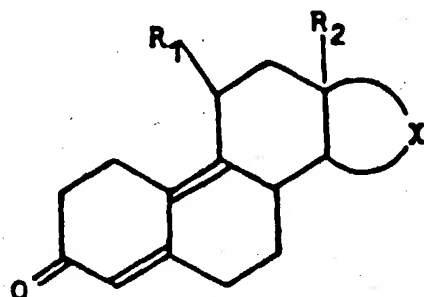
- dans laquelle R_1 , R_2 , X et A sont définis comme à la revendication 1, caractérisé en ce que l'on soumet un composé de formule générale (II) :



dans laquelle K représente un groupement cétonique bloqué sous forme de cétal, de thiocétal, d'oxime ou de méthyloxime.

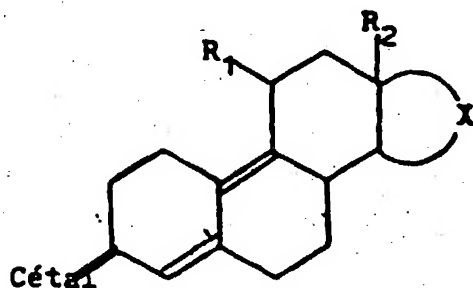
R_1 , R_2 et X conservent la même signification que précédemment, à l'action d'un agent de déshydratation susceptible de libérer la fonction cétone, pour obtenir un composé de formule (I'_A) :

5

(I'_A)

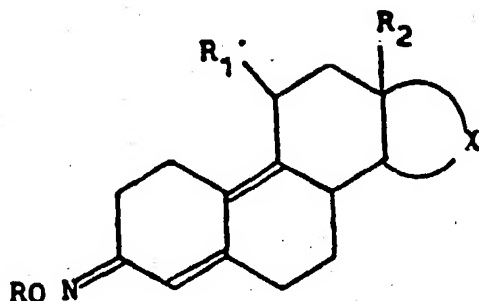
que l'on soumet, le cas échéant, soit à l'action d'un agent de catalisation pour obtenir le composé de formule (I'_B) dans laquelle la fonction cétone en 3 est bloquée sous forme de cétal,

10

(I'_B)

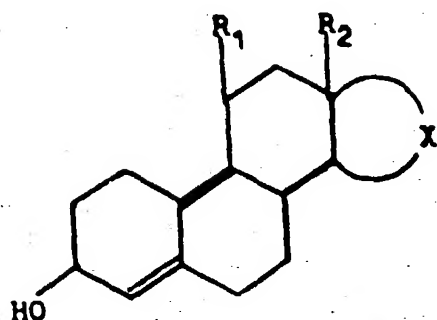
soit à l'action de l'hydroxylamine NH_2OH libre, ou bloquée sous forme NH_2O-alc_3 dans laquelle alc_3 conserve sa signification précédente, pour obtenir le composé de formule (I'_C) :

15

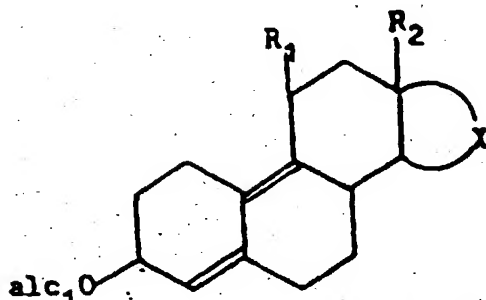
(I'_C)

dans laquelle R représente un atome d'hydrogène ou un groupement alc_3 ,

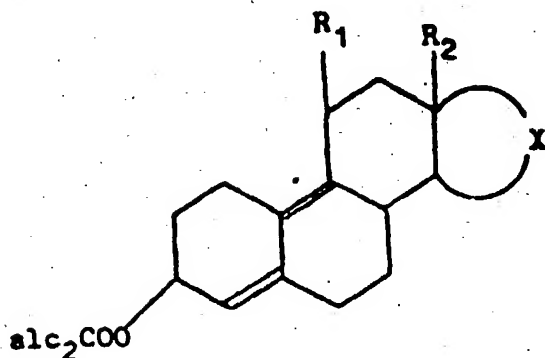
soit à l'action d'un agent de réduction capable de réduire sélectivement la fonction cétonique pour obtenir le composé de formule (I'_D)

(I'_D)

- 5 que l'on soumet, le cas échéant, ou bien à l'action d'un agent d'éthérisation susceptible d'introduire le radical alc₁ pour obtenir un composé de formule (I'_E)

(I'_E)

- ou bien à l'action d'un agent d'estérification susceptible d'introduire le groupement CO alc₂ dans lequel alc₂ conserve la signification précédente, pour obtenir un composé de formule (I'_F) :

(I'_F)

- ou, composé de formule (I'_A), que l'on transforme, le cas échéant, selon les méthodes connues, en dérivé pour lequel

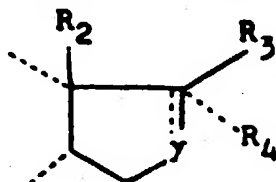
15

0057115

C=A représente un groupement CH_2 et, composé de formules (I'_A) , (I'_B) , (I'_C) , (I'_D) , (I'_E) ou (I'_F) que, le cas échéant, l'on soumet à l'action d'un acide pour obtenir un sel

3.- Procédé selon la revendication 1, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R_2 représente un radical méthyle.

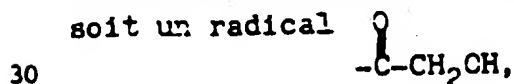
4.- Procédé selon la revendication 1 ou 3, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle X représente le reste d'un cycle de formule



dans lequel R_2 conserve la même signification que dans la revendication 1 ou 3, le trait pointillé en 16-17 symbolise la présence éventuelle d'une double liaison, Y représente un radical



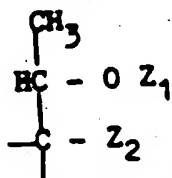
présente le nombre 1 ou 2, R_5 représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical alkenyle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, un radical aryle renfermant de 6 à 14 atomes de carbone, ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, R_6 , identique ou différent de R_5 , peut prendre l'une des valeurs indiquées pour R_5 et peut également représenter un radical hydroxyle, R_3 et R_4 identiques ou différents, représentent soit un atome d'hydrogène, soit un radical OH, Oalc_4 , O-CO-alc_5 , alc_4 et alc_5 représentant un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical alkenyle ou alkynyle renfermant de 2 à 8 atomes de carbone, soit un radical



soit un radical $-\text{COCH}_2\text{OCOalc}_6$, dans lequel alc_6 représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone éventuellement substitué ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $\text{CO-CO}_2\text{H}$, ou

CO-CO₂-alc₇ dans lequel alc₇ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, soit un radical

$\begin{array}{c} \text{H} \\ | \\ -\text{C}-\text{O} \end{array}$, soit un radical $\begin{array}{c} \text{NHalc}_8 \\ | \\ -\text{C}-\text{O} \end{array}$, dans lequel alc₈ représente un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical aralkyle renfermant de 7 à 15 atomes de carbone, soit un radical $-\text{C}\equiv\text{N}$, soit R₃ et R₄ forment ensemble un radical



dans lequel Z₁ représente un atome d'hydrogène, un radical alkyle ou un radical acyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone et Z₂ un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone.

5.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1, 3 ou 4 caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle le cycle D ne porte pas d'insaturation éthylénique, R₅ et R₆ représentent un atome d'hydrogène et n est égal à 1.

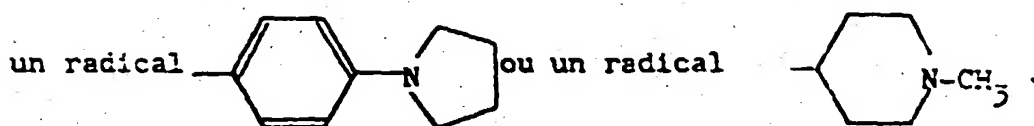
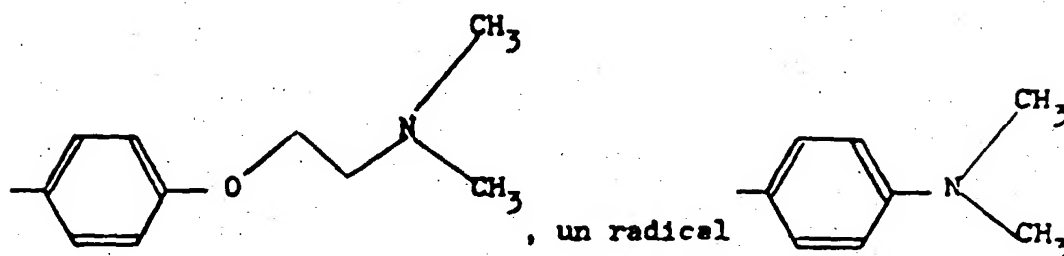
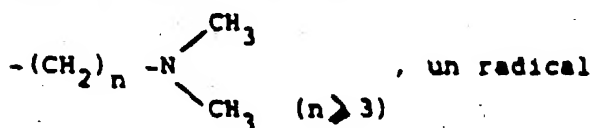
6.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 et 3 à 5, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R₁ représente un radical hydrocarboné renfermant de 1 à 18 atomes de carbone et contenant au moins un atome d'azote.

7.- Procédé selon la revendication 6, caractérisé en ce que l'on utilise au départ, un composé de formule (II), dans laquelle R₁ est choisi dans le groupe constitué par un radical alkyle primaire, secondaire ou tertiaire, renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un atome d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote, un radical hétérocyclique comportant au moins un atome d'azote, éventuellement substitué par un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, un radical

arvl ou aralkyl portant une fonction amin $\begin{array}{c} \text{R}_7 \\ \diagup \\ \text{N} \\ \diagdown \\ \text{R}_8 \end{array}$, dans la-

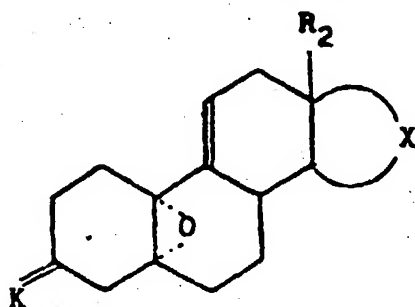
quel R₇ et R₈ représentent un radical alkyle renfermant de 1 à 8 atomes de carbone ou un radical alkyle primaire, secondaire

ou tertiaire renfermant de 1 à 8 atomes de carbone, comportant un ou plusieurs hétéroatomes choisis dans le groupe constitué par l'oxygène, l'azote et le soufre, dont au moins un porte d'azote, ou substitué par un hétérocycle comportant au moins un atome d'azote, un radical 2, 3 ou 4-pyridine, un radical



8.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 3 à 7, pour la préparation des composés de formule (I), telle que définie à la revendication 2.

9.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le produit de départ de formule (II) est préparé en soumettant un composé de formule (III) :

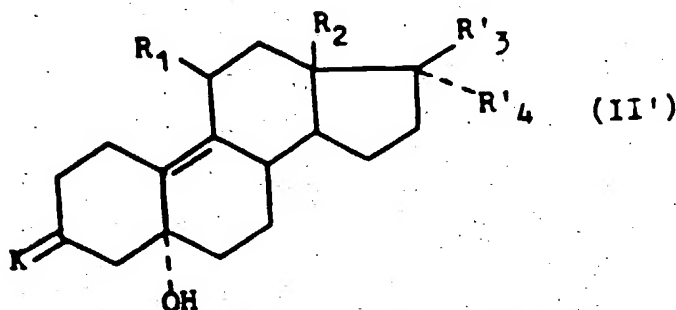


(III)

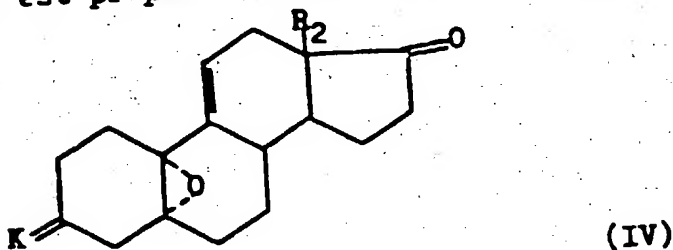
à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule $(R_1)_2CuLi$, de formule R_1MgHal et de formule R_1Li , dans laquelle R_1 conserve la même signification

que dans la revendication 1 et Hal représente un atome d'halogène, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (II) correspondant.

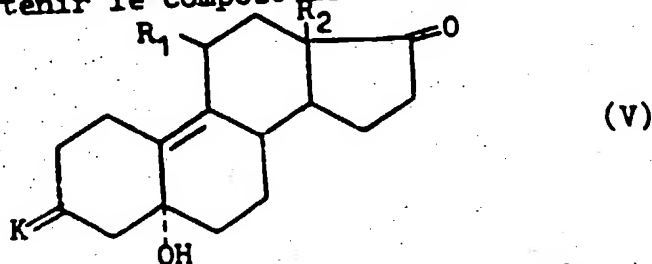
10.- Procédé selon l'un quelconqu des revendications 1 à 8, caractérisé en ce que le produit de départ, répondant à la formule (II'),



dans lequel R₁, R₂ et K sont définis comme dans la revendication 1, R'₃ représente un radical hydroxy ou un radical OR_e, dans lequel R_e représente le reste alc₄ d'un groupement éther ou COalc₅ d'un groupement ester, alc₄ et alc₅ étant définis comme à la revendication 1 et R'₄ représente un atome d'hydrogène ou un radical alkényle ou alkynyle comportant de 2 à 8 atomes de carbone est préparé en soumettant un composé de formule (IV) :



à l'action d'un composé choisi dans le groupe constitué par les composés de formule (R₁)₂CuLi, de formule R₁MgHal et de formule R₁Li, dans laquelle R₁ et Hal sont définis comme à la revendication 9, le cas échéant, en présence d'halogénure cuivreux, pour obtenir le composé de formule (V) :



que l'on soumet soit à l'action d'un agent de réduction, pour obtenir le composé 17-hydroxy correspondant, soit à l'action

d'un magnésien approprié, pour obtenir le composé 0057,145, 17 α -substitué correspondant, soit à l'action d'un dérivé organo-métallique tel qu'un lithien ou un dérivé de potassium, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, 5 soit à l'action d'un agent de cyanuration, pour obtenir le composé 17 β -cyano 17 α -hydroxy correspondant, dont on protège la fonction hydroxy, puis à l'action d'un dérivé organo-métallique tel que décrit précédemment, pour obtenir le composé 17 β -hydroxy 17 α -substitué correspondant, et que, le cas 10 échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-hydroxy obtenus ci-dessus, à l'action d'un agent d'estérification ou d'éthérification, et que, le cas échéant, l'on soumet l'un ou l'autre des composés 17-substitués obtenus ci-dessus, dans lesquels le substituant en 17 comporte une triple liaison, à 15 l'action d'un agent de réduction, pour obtenir l'éthylénique correspondant.

11.- Procédé selon l'une quelconque des revendications 1 à 6, caractérisé en ce que l'on prépare l'un quelconque des composés de formule (I') dont les noms suivent :

- 20 - 11 β -(4-(N,N-diméthyl amino éthyloxy)phényl)/17 β -hydroxy 17 α -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- 11 β -(4-diméthyl amino phényl)17 β -hydroxy 17 α -prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- N-oxyde du 21-chloro 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 25 (17 α)19-nor pregna 4,9-dièn-20-yn-3-one ;
- N-oxyde du 21-chloro 9 α ,10 α -époxy 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl)(17 α)19-nor pregn-4-èn 20-yn-3-one ;
- 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl) 17 α -(prop-2-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one ;
- 30 - N-oxyde de 17 β -hydroxy 11 β -(4-diméthylaminophényl)17 α -(prop-1-ynyl)estra 4,9-dièn-3-one.